

# ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

*Н.А. Клименко, И.В. Сорокина, М.А. Кучерявченко, Н.И. Горголь*

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ РЕГИОНАРНЫХ И ОТДАЛЕННЫХ ЛИМФОУЗЛОВ ПРИ ОСТРОМ ИНФЕКЦИОННОМ ВОСПАЛЕНИИ

*Харьковский национальный медицинский университет*

Исучено морфофункциональное состояние регионарных и отдаленных лимфоузлов при остром инфекционном воспалении. Показано, что в регионарных лимфоузлах клеточность увеличивается, в то время как в отдаленных — снижается. Это свидетельствует о большей активации регионарных лимфоузлов, выражающейся в преобладании пролиферации лимфоцитов над их миграцией в кровь. Имунные реакции в регионарных и отдаленных лимфоузлах однотипны по характеру. Отличительными особенностями являются задержка во времени начала разворачивания иммунной реакции, а также меньшая степень выраженности макрофагальной реакции и плазматизации в отдаленных лимфоузлах, чем в регионарных.

**Ключевые слова:** *воспаление, иммунная система, лимфоузлы.*

При возникновении воспалительного процесса вне зависимости от этиологического фактора происходят изменения в органах иммунной системы. Эти изменения направлены на защиту организма от патогена [1, 2]. Такими органами, в первую очередь, являются лимфатические узлы, осуществляющие фильтрацию тканевой жидкости, распознавание и уничтожение чужеродных частиц, появившихся в ней, а также образование лимфоцитов, которые, попадая в кровеносное русло и очаг воспаления, участвуют в иммунной защите организма и в реализации воспалительного процесса [3].

Доказано, что более выраженная реакция на воспаление отмечается со стороны регионарных лимфоузлов, так как они первыми сталкиваются с чужеродными агентами, попавшими в организм. Но реакция со стороны отдаленных лимфоузлов также значительно выражена [4].

Интерес представляют различия иммунных реакций регионарных и отдаленных лимфоузлов при воспалении.

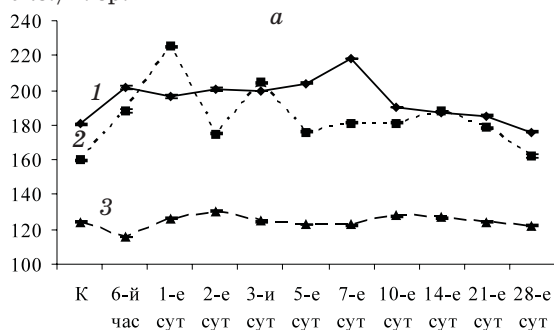
Цель исследования — установить особенности и закономерности морфофункциональных изменений в регионарных и отдаленных лимфоузлах при остром инфекционном воспалении.

**Материал и методы.** Эксперимент проведен на 68 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г, которых содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище. Моделью воспаления служил острый инфекционный процесс, вызываемый внутримышечным введением в область бедра 2 млрд микробных тел *Staphylococcus aureus*, штамм АТСС-25923, в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [5]. В динамике воспаления начиная с 6-го часа и до 28-х суток исследовали регионарные и отдаленные лимфатические узлы на парафиновых срезах толщиной 5–6 мкм. Общеморфологические и морфометрические исследования проводили с помощью обзорной окраски гематоксилин-эозином и по ван Гизон [6]. Для характеристики компонентов исследуемых лимфатических узлов на препаратах определяли относительный объем коркового вещества, паракортикальной зоны и мозгового вещества, а также вычисляли плотность клеточных элементов в условной единице площади диффузного коркового плато, паракортикальной зоны и мозгового вещества. Микропрепараты изучали на микроскопе Olympus BX-41 (Япония) с последующим микроскопическим фотографированием.

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 5–6 мкм непрямым и прямым методами Кунса по методике Brosnan [7]. Иммунные клетки дифференцировали с помощью моноклональных антител фирмы Serotec (Великобритания) к различным клонам клеток: CD3 (общая популяция Т-лимфоцитов), CD45RA (общая популяция В-лимфоцитов), CD8 (Т-супрессоры), CD4 (Т-хелперы), ED1 (макрофаги/моноциты), а также антисывороток к IgG и IgE. В качестве люминесцентной метки использовали F(ab)-2 — фрагменты кроличьих антител против иммуноглобулинов мыши, меченных ФИТЦ. Препараты изучали и фотографировали в люминесцентном микроскопе «Axioskop 40» (Германия). Относительные объемы основных клонов иммунных клеток также определяли с помощью люминесцентного микроскопа «Axioskop 40» и программного обеспечения Biostat EXE.

Статистическую обработку результатов проводили по непарному критерию Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** При изучении реакций регионарного лимфоузла обнаружено, что изменения гистологической структуры лимфоузла в период с 6-го часа до 7-х суток характеризовались прогрессивным повышением плотности клеток в корковом и паракортикальном слоях (в последнем с двумя пиками — на 1-е и 3-и сутки) при практически неизменной плотности клеток в мозговом слое. Это указывает на усиление пролиферации лимфоцитов вследствие антигенной стимуляции в корковом и паракортикальном слоях. В коре преобладали средние и крупные фолликулы со светлыми центрами, свидетельствующими об активации иммунного ответа, который проявляется в плазматизации лимфоцитов. В экз./п. зр.



этот период отмечалось полнокровие сосудов, расширение просветов краевого, промежуточных и мозговых синусов, в которых определялись моноциты, макрофаги и немногочисленные нейтрофильные гранулоциты. На 7-е сутки в корковом слое отмечалась самая высокая плотность клеточных элементов, отражающая явления фолликулярной гиперплазии. В период с 10-х до 28-х суток на фоне сохраняющейся гиперплазии лимфоидных фолликулов и плазматизации их герминативных центров плотность клеточных элементов в слоях лимфоузлов прогрессивно снижалась, практически достигая контроля на 28-е сутки как в коре, так и в паракортикальном слое (рис. 1).

Таким образом, при остром воспалении происходит выраженная гиперплазия ткани регионарного лимфатического узла, в основном коры и паракортикальной зоны. Она отмечается с самого начала воспаления (обнаруживается уже на 6-й час), достигает пиков на 1-е и 3-и сутки в паракортикальном слое и на 7-е сутки в коре и практически нивелируется к 28-м суткам. В мозговом слое гиперплазия выражена слабо. В течение первой недели воспаления обнаруживаются также сосудистые и другие клеточные проявления активации лимфоузлов. С 10-х суток отмечается выраженная плазматизация герминативных центров лимфоидных фолликулов, очевидно, отражающая формирование гуморального, в данном случае противoinфекционного, иммунитета.

В ходе исследования установлено, что в регионарных и отдаленных лимфатических узлах развиваются однотипные по характеру иммунные реакции (рис. 2, 3).

Результаты иммуногистохимических исследований свидетельствуют об активном иммунном ответе, развивающемся в лимфатических узлах вследствие антигенного

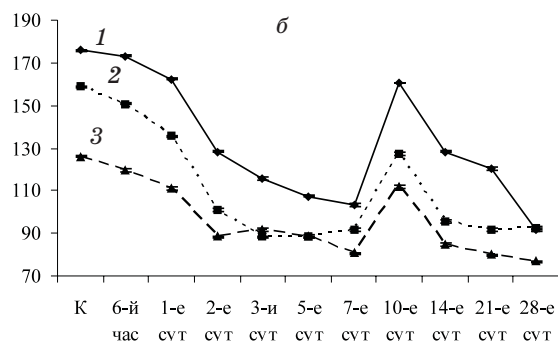


Рис. 1. Плотность клеточных элементов в различных слоях регионарных (а) и отдаленных (б) лимфатических узлов при остром воспалении у крыс: 1 — в коре; 2 — в паракортикальном слое; 3 — в мозговом веществе

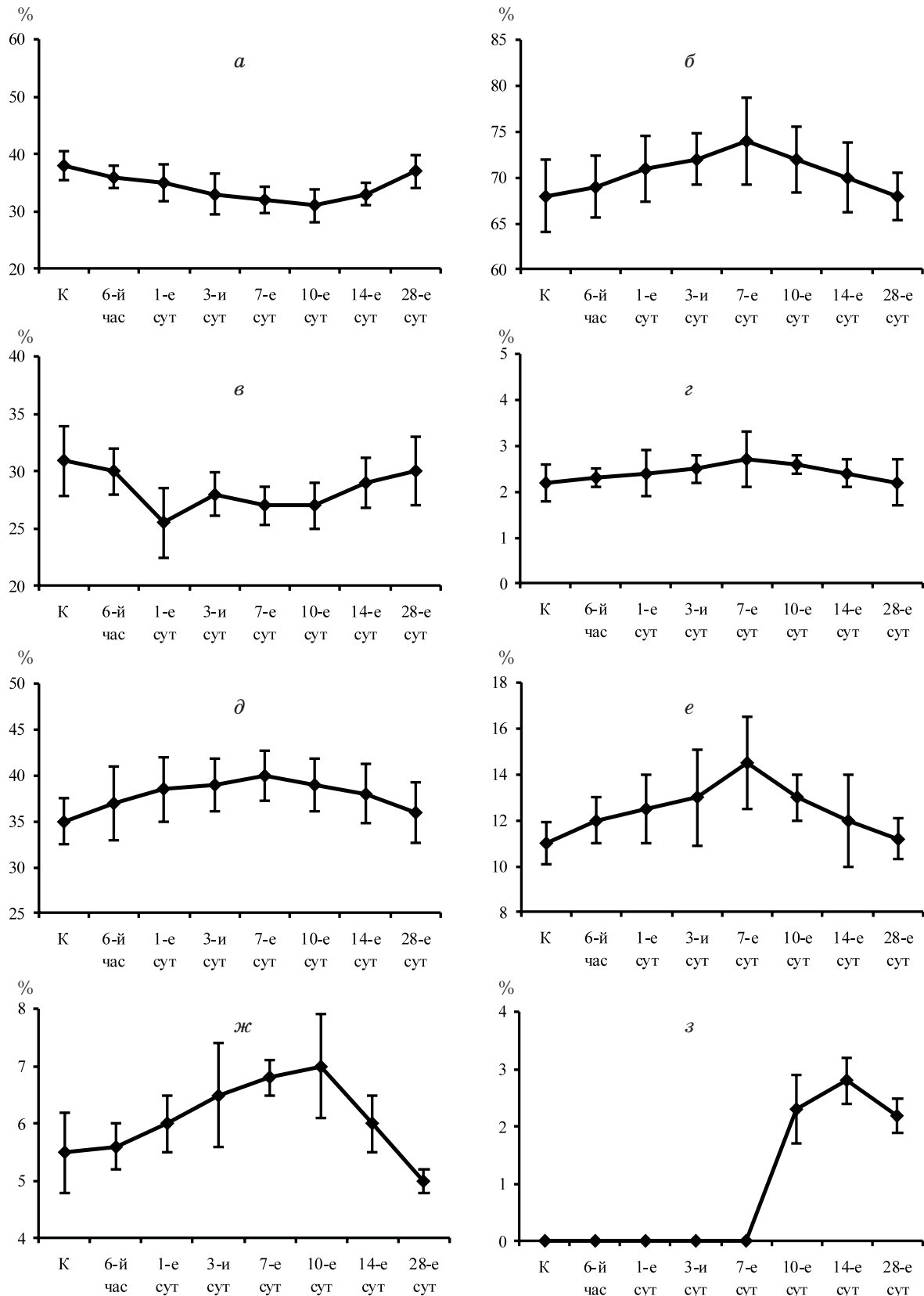


Рис. 2. Относительный объем основных клонов иммунных клеток в регионарных лимфоузлах крыс в динамике острого воспаления:

*a* — CD3; *б* — CD4; *в* — CD8; *г* — CD4/CD8; *д* — CD45RA; *е* — ED1; *ж* — IgG; *з* — IgE

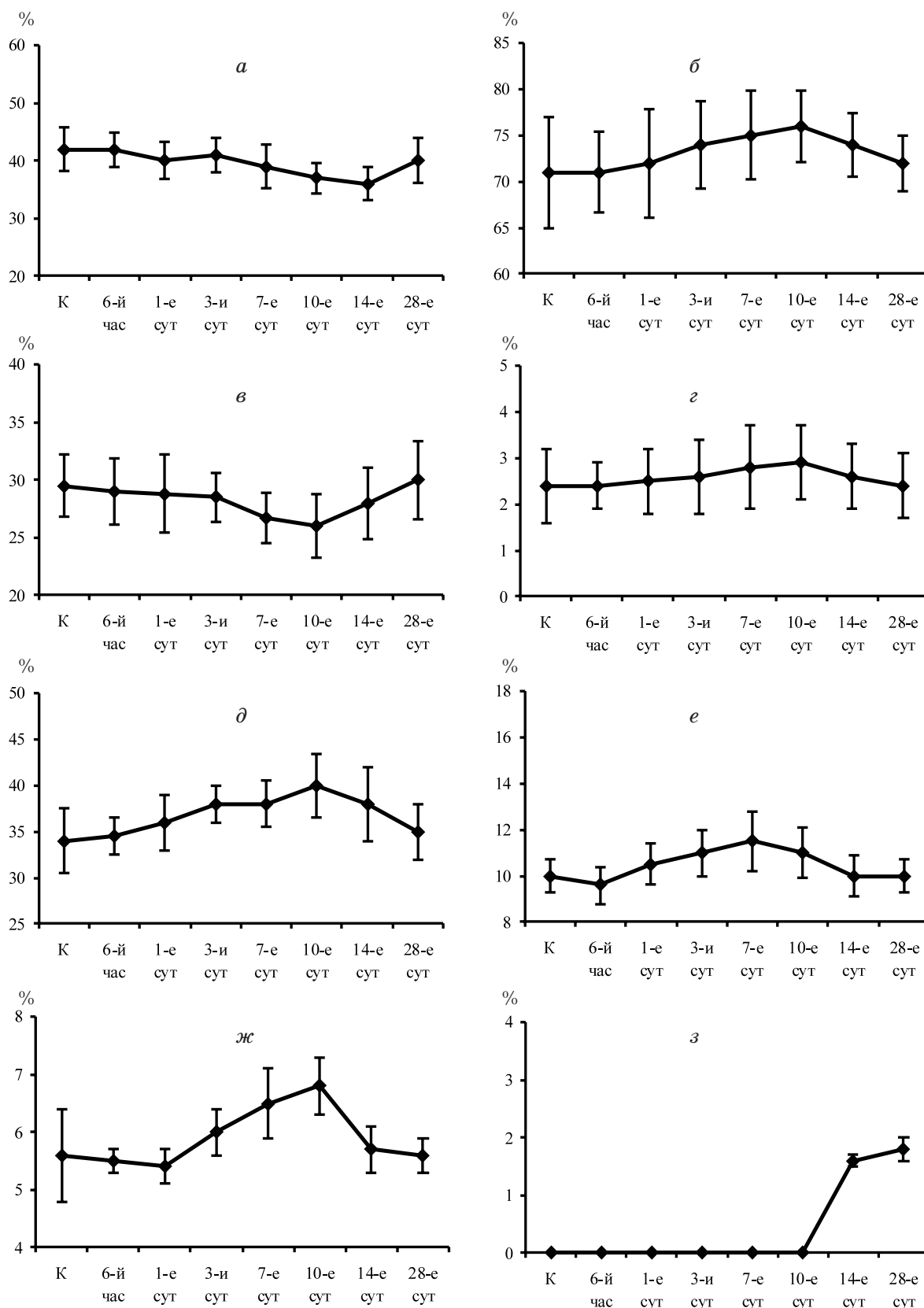


Рис. 3. Относительный объем основных клонов иммунных клеток в отдаленных лимфоузлах крыс в динамике острого воспаления:

*a* — CD3; *б* — CD4; *в* — CD8; *г* — CD4/CD8; *д* — CD45RA; *е* — ED1; *ж* — IgG; *з* — IgE

воздействия уже на самых ранних этапах воспаления, достигающем максимума к 7–10-м суткам и затихающем к 28-м суткам (рис. 2). Активация иммунного ответа проявляется в усилении хелперной активности, об этом свидетельствует увеличение популяции CD4 и относительное уменьшение популяции CD8 с постепенным возвратом показателей к контрольному уровню. Более выражена реакция со стороны гуморального звена иммунитета, о чем свидетельствует увеличение количества В-лимфоцитов, а также усиление продукции IgE и IgG при выраженной макрофагальной реакции.

При изучении реакций отдаленного лимфоузла обнаружены существенные изменения его гистологической структуры, которые в период с 6-го часа до 7-х суток воспаления характеризуются прогрессивным снижением плотности клеток во всех слоях. В коре преобладают фолликулы без герминативных центров. В этот период отмечаются: полнокровие сосудов, расширение просветов краевого, промежуточных и мозговых синусов, в которых определяются моноциты, макрофаги и немногочисленные нейтрофильные гранулоциты. На 10-е сутки структура лимфатических узлов претерпевает существенные изменения, а именно: во всех слоях существенно возрастает плотность клеточных элементов, приближаясь к показателям 1–2-х суток воспаления. В корковом слое отмечаются явления фолликулярной гиперплазии с образованием в лимфоидных фолликулах крупных герминативных центров, что, по-видимому, является результатом длительного антигенного стимулирования лимфоузлов. В период с 14-х до 28-х суток на фоне сохраняющейся гиперплазии лимфоидных фолликулов и явления плазматизации их герминативных центров плотность клеточных элементов в слоях лимфоузлов прогрессивно снижается, достигая минимума на 28-е сутки (рис. 1, б).

Таким образом, в отдаленном от очага острого воспаления лимфоузле в течение первой недели обнаруживаются явления выраженной миграции лимфоцитов, как Т-, так и В-клеток. Гиперплазия ткани лимфоузлов не выражена. На 10-е сутки отмечают-

ся пролиферативные явления, так что клеточность лимфоидной ткани заметно восстанавливается. В дальнейшем пролиферативные явления сочетаются с усиленной миграцией лимфоцитов, о чем свидетельствует повторное уменьшение клеточности. В первую неделю воспаления отмечаются также сосудистые и другие клеточные явления активации лимфоузлов, а с 14-х суток наблюдаются явления плазматизации, т. е. активации гуморальных иммунных реакций (рис. 1, б).

Иммуногистохимические особенности отдаленных лимфатических узлов подобны описанным в регионарных лимфатических узлах. Со стороны В-клеточного звена иммунитета происходят изменения, подобные таковым в регионарных лимфатических узлах. Степень выраженности макрофагальной реакции в отдаленных лимфоузлах более низкая, чем в регионарных лимфоузлах, о чем свидетельствуют показатели относительных объемов ED1-клеток (рис. 3). В отдаленных лимфатических узлах плазматизация выражена слабее, чем в регионарных, и незначительно отсрочена.

#### Выводы

1. При остром инфекционном воспалении в регионарных лимфоузлах клеточность возрастает, в то время как в отдаленных — снижается. Это свидетельствует о большей активации регионарных лимфоузлов, выражающейся в преобладании пролиферации лимфоцитов над их миграцией в кровь.

2. В регионарных и отдаленных лимфоузлах развивается однотипная по характеру иммунная реакция. Отличительными особенностями являются: задержка во времени начала развертывания иммунной реакции, а также меньшая степень выраженности макрофагальной реакции и плазматизации в отдаленных лимфоузлах, чем в регионарных.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении могут состоять, в частности, в выяснении особенностей морфофункционального состояния лимфоузлов при вторично хроническом воспалении.

#### Литература

1. Клименко Н. А. Современные аспекты общей патологии воспаления / Н. А. Клименко // Эксперим. і клін. медицина. — 1998. — № 1. — С. 8–14.
2. Хаитов Р. М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. — 2000. — № 1. — С. 61–64.

3. Сапин М. Р. Лимфатический узел: структура и функции / М. Р. Сапин, Н. А. Юрина, Л. Е. Этинген. — М. : Медицина, 1978. — 272 с.
4. Abbas A. K. Cellular and molecular immunology / A. K. Abbas, A. N. Lichtman. — [5<sup>th</sup> ed.]. — Philadelphia : W.B. Saunders Co, 2003. — P. 461–470.
5. Имуногистохимические особенности очага острого инфекционного воспаления / Н. А. Клименко, С. В. Татарко, А. Н. Шевченко, Г. И. Губина-Вакулик // Эксперим. і клін. медицина. — 2007. — № 3. — С. 4–7.
6. Меркулов Г. А. Курс патогистохимической техники / Г. А. Меркулов. — Л. : Медгиз, 1961. — 340 с.
7. Brosman M. Immunofluorescencne vysetrovanie formalinovego material / M. Brosman // Cs. Patol. — 1979. — V. 15, № 4. — P. 215–220.

**Н.О. Клименко, І.В. Сорокіна, М.О. Кучерявченко, Н.І. Горголь**

**MORPHOFUNCTIONAL STATE OF REGIONAL AND PERIPHERAL LYMPHNODES AT ACUTE INFECTIOUS INFLAMMATION**

Вивчено морфологічний стан регіонарних і віддалених лімфатичних вузлів при гострому інфекційному запаленні. Показано, що у регіонарних лімфовузлах клітинність збільшується, у той час як у віддалених — зменшується. Це свідчить про більшу активацію регіонарних лімфовузлів, що виражається у переважанні проліферації лімфоцитів над їхньою міграцією в кров. Імунні реакції в регіонарних і віддалених лімфатичних вузлах однотипні за характером. Відмітними особливостями є затримка у часі початку розгорнення імунної реакції, а також менший ступінь вираженості макрофагальної реакції та плазматизації у віддалених лімфовузлах, ніж у регіонарних.

**Ключові слова:** запалення, імунна система, лімфовузли.

**N.A. Klimenko, I.V. Sorokina, M.A. Kucheryavchenko, N.I. Gorgol**

**MORPHOFUNCTIONAL STATE OF REGIONAL AND PERIPHERAL LYMPHNODES AT ACUTE INFECTIOUS INFLAMMATION**

The morphofunctional state of regional and peripheral lymphnodes is studied on the model of acute infectious inflammation. It is shown, that in regional lymphnodes cellularity increases while in peripheral lymphnodes it decreases. It testifies to more expressed activation of regional lymphnodes which is manifested by prevalence of lymphocyte polypheration on their migration into the blood. Immune reactions in regional and peripheral lymphnodes are the same on their character. Distinctive features are some delay in time of the beginning of immune reaction expansion, as well as smaller degree of expressiveness of macrophage and plasma cell reactions in peripheral lymphnodes.

**Key words:** inflammation, immune system, lymphnodes.

Поступила 16.12.09

*С.І. Крижна*

## ПРОНИКНІСТЬ ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНОГО БАР'ЄРА ДЛЯ ПОРФІРИНІВ ТА ЇХНІХ ПОПЕРЕДНИКІВ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ БЕНЗОЛОМ

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

Наведено результати дослідження гематоенцефалічного бар'єра для порфіринів у щурів з експериментальним порушенням порфіринового обміну. Встановлено, що хронічна бензольна інтоксикація викликає глибокі порушення проникності гематоенцефалічного бар'єра та призводить до накопичення в корі головного мозку  $\delta$ -амінолевулінової кислоти та порфобіліногену.

**Ключові слова:** порфірія, гематоенцефалічний бар'єр, хронічна бензольна інтоксикація.

Порфірини і гем утворюються в кожній аеробній клітині, насамперед у клітинах центральної нервової системи і органів гемопоєзу. З гліцину та похідного янтарної кислоти синтезується  $\delta$ -амінолевулінова кислота, з її двох молекул утворюється порфобіліноген, з чотирьох молекул порфобіліногену — уропорфіриноген, потім копропорфіриноген, надалі протопорфірин. Останній включає у своє кільце іон двохвалентного заліза та утворює гем [1, 2]. Оцінюючи значущу біологічну роль порфіринів, Л.М. Мендель (1935) наголошував, що цю проблему слід вважати однією з центральних у сучасній біології, оскільки вона тісно пов'язана з проблемою кров'яних пігментів та тканинного дихання. Пізніше було підтверджено, що процеси перетворення енергії в організмі тварин і людини тісно пов'язані із специфічними білковими структурами — дихальними пігментами. Сьогодні чітко постає необхідність детального вивчення цієї проблеми, бо обмін порфіринів тісно пов'язаний з діяльністю центральної нервової системи і дихальними пігментами [3, 4]. Вагомим аргументом є те, що при патологічних станах, перебіг яких характеризується порфіринемією та порфіринурією, відбуваються серйозні порушення в діяльності центральної нервової системи [3, 5, 6].

У зв'язку з цим метою даного дослідження стало вивчення проникності гематоенцефалічного бар'єра для порфіринів та їхніх попередників за умов хронічної бензольної інтоксикації.

**Матеріал і методи.** Експерименти проведені на 40 нелінійних білих щурах масою 220–250 г. Хронічну бензольну інтокси-

кацію у тварин викликали підшкірними ін'єкціями бензолу [7] дозами із розрахунку 0,1 мл на 1 кг маси тварини 2 рази на тиждень протягом місяця (30 днів). У інтактних щурів і щурів з хронічною бензольною інтоксикацією визначали в еритроцитах, плазмі крові, сірій тканині головного мозку і у печінці рівень  $\delta$ -амінолевулінової кислоти та порфобіліногену, рівень ефіророзчинних порфіринів: копропорфірину і протопорфірину. Рівень  $\delta$ -амінолевулінової кислоти та порфобіліногену визначали в безбілковому центрифугаті за допомогою іонообмінної хроматографії [6, 8, 9]. Кінцеве вимірювання  $\delta$ -амінолевулінової кислоти та порфобіліногену проводили за інтенсивністю кольору їхніх продуктів у реакції з ртутним реактивом Ерліха [8, 10]. Оптичну щільність кінцевих продуктів  $\delta$ -амінолевулінової кислоти та порфобіліногену знімали на спектрофотометрі «Specord UV VIS» (Германія, 1999) після 15-хвилинної витримки з реактивом Ерліха. Рівень копропорфіринів та протопорфіринів визначали за методикою S. Shwartz (1960). Фотометрію солянокислих розчинів цих речовин проводили на фотокolorиметрі КФК-2 (2007) при довжині хвилі 400 нм [8, 9, 11].

Усі маніпуляції на тваринах проводили під етамінал-натрієвим наркозом (60 мг/кг підшкірно), згідно з Міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) [12]. Статистичну обробку даних проводили з використанням параметричних методів статистики за  $t$ -критерієм Стьюдента [4, 7, 13].

**Результати та їх обговорення.** Експериментальних тварин піддавали хронічному впливу бензолу протягом 30 днів. До початку впливу бензолу визначали в еритроцитах рівень порфіринів та їхніх попередників, а також загальну кількість лейкоцитів, еритроцитів і гемоглобіну. Раніше при підгострій бензолній інтоксикації найбільші зміни рівня  $\delta$ -амінолевулінової кислоти спостерігали саме в еритроцитах, тому ми вважали за необхідне при хронічній інтоксикації вимірювати рівень  $\delta$ -амінолевулінової кислоти саме в еритроцитах кожного тижня. Затравку тварин бензолом проводили до того часу, доки рівень  $\delta$ -амінолевулінової кислоти в еритроцитах не набув тенденції до збільшення. На цей момент (28–30-й день затравки) ще раз визначали кількість лейкоцитів, еритроцитів і гемоглобіну. Погіршення загального стану тварин (спостерігали відсутність апетиту, з'являлась сонливість та пригнічений стан) не відбувалося на змінах з боку периферичної крові протягом всього експерименту (табл. 1).

Результати, наведені в табл. 2, вказують на те, що за умов хронічної інтоксикації бензолом спостерігалось відчутне збільшення в сірій речовині мозку вмісту протопорфірину, порфобіліногену і  $\delta$ -амінолевулінової кислоти. В еритроцитах і плазмі крові збільшувався лише рівень  $\delta$ -амінолевулінової кислоти, але менше, ніж в сірій речовині мозку. Порівнявши зміни рівнів порфіринів та їхніх попередників у корі головного мозку і еритроцитах, ми зазначили, що наступають вони в сірій речовині мозку раніше і є більш глибокими, ніж в еритроцитах. Таким чином, насамперед слід відмітити наявність у сірій речовині мозку порфіринів та їхніх попередників у кількості, порівняній з такою у плазмі та еритроцитах. Непроникність гематоенцефалічного бар'єра для продуктів біосинтезу гему  $\delta$ -амінолевулінової кислоти і протопорфірину в нормі і наявність їх в корі мозку при підгострій інтоксикації свідчать про те, що ці речовини утворюються і накопичуються в самій тканині мозку. Такі дані щодо наявності в корі головного мозку пор-

Таблиця 1. Показники периферичної крові щурів при хронічному отруєнні бензолом ( $M \pm m$ )

Група щурів	Термін дослідження, день	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	Лейкоцити, $\times 10^9/л$
Контрольна	1-й	121,5 $\pm$ 4,7	5,42 $\pm$ 0,60	7,25 $\pm$ 0,47
	15-й	120,50 $\pm$ 3,25	5,35 $\pm$ 0,22	7,55 $\pm$ 0,22
	30-й	119,5 $\pm$ 2,2	5,38 $\pm$ 0,25	7,50 $\pm$ 0,45
Експериментальна	1-й	120,7 $\pm$ 3,2	4,52 $\pm$ 0,18	8,83 $\pm$ 4,29
	15-й	119,0 $\pm$ 1,5	4,33 $\pm$ 0,06	9,16 $\pm$ 2,88
	30-й	120,80 $\pm$ 1,96	4,26 $\pm$ 0,26	8,96 $\pm$ 2,26

Таблиця 2. Рівень порфіринів та їхніх попередників у еритроцитах, плазмі крові та корі головного мозку щурів при хронічному впливі бензолу ( $M \pm m$ )

Група щурів	$\delta$ -амінолевулінова кислота, мкмоль/г/мл	Порфобіліноген, мкмоль/л/мл	Копропорфіриноген, мкг/г/мл	Протопорфірин, мкг/г/мл
		<i>Еритроцити</i>		
Контрольна	0,036 $\pm$ 0,005	0,32 $\pm$ 0,06	0,057 $\pm$ 0,006	0,142 $\pm$ 0,006
Експериментальна	0,094 $\pm$ 0,014*	0,37 $\pm$ 0,07	0,054 $\pm$ 0,014	0,134 $\pm$ 0,028
		<i>Плазма крові</i>		
Контрольна	0,027 $\pm$ 0,010	0,013 $\pm$ 0,006	0,005 $\pm$ 0,001	0,005 $\pm$ 0,001
Експериментальна	0,040 $\pm$ 0,013	0,016 $\pm$ 0,005	0,005 $\pm$ 0,002	0,005 $\pm$ 0,001
		<i>Кора мозку</i>		
Контрольна	0,23 $\pm$ 0,30	0,33 $\pm$ 0,05	0,073 $\pm$ 0,008	0,072 $\pm$ 0,014
Експериментальна	1,66 $\pm$ 0,20*	1,50 $\pm$ 0,26*	0,080 $\pm$ 0,260	0,179 $\pm$ 0,017*

\*  $p < 0,05$ , достовірно відносно контролю.

фіринів та їхніх попередників і проникності гематоенцефалічного бар'єра для δ-амінолевулінової кислоти та протопорфірину підтверджують факт біосинтезу порфіринів. При хронічному впливі бензолу, за нашими даними, збільшення рівня δ-амінолевулінової кислоти та протопорфірину в корі головного мозку настає раніше та більш виражено, ніж в еритроцитах.

Дослідження впливу різних факторів (особливо бензолу) на процеси синтезу порфіринів і визначення патогенетичних, біохімічних та клінічних механізмів таких порушень дозволить у подальшому більш обґрунтовано проводити фармакокорекції таких станів.

### Література

1. *Ткачишин В. С.* Професійні захворювання опорно-рухового апарату та прилеглих структур, спричинені впливом ряду шкідливих виробничих факторів. Лекція 6. Фізичні, хімічні та біологічні фактори у процесі виробничої діяльності / В. С. Ткачишин // Український ревматологічний журнал. — 2006. — № 2 (24). — С. 25–29.
2. Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias / [K. E. Anderson, S. Sassa, D. F. Bishop, R. J. Desnick] // The molecular and metabolic bases of inherited disease / [ed. by C. S. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, D. Valle]. — [8<sup>th</sup> ed.]. — N.-Y. : McGraw-Hill, 2001. — P. 2961–3062.
3. Еритроцит при захворюваннях внутрішніх органів / [Коломоєць М. Ю., Шаплавський М. В., Мардар Г. І., Чурсіна Т. Я.]. — Чернівці, 1998. — 220 с.
4. *Писанец М. П.* Биосинтез порфиринов в эритроцитах у здоровых лиц различного пола и возраста / М. П. Писанец, А. В. Джермакян // Проблемы гематологии и переливания крови. — 1980. — Т. XXV. — С. 44–46.
5. *Desnick R. J.* Congenital erythropoietic porphyria: advances in pathogenesis and treatment / R. J. Desnick, K. H. Astrin // Br. J. Haematol. — 2002. — V. 117 (4). — P. 779–795.
6. Red blood cell exchange transfusion in two patients with advanced erythropoietic protoporphyria / Q. G. Eichbaum, W. H. Dzik, R. T. Chung, Z. M. Szczepiorkowski // Transfusion. — 2005. — V. 45 (2). — P. 208–213.
7. *Сернов Л. Н.* Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура. — М., 2000. — 192 с.
8. *Piper W. N.* Effect of lead on uroporphyrin and heme content in the bone marrow of rats exposed to nitrous oxide / W. N. Piper, W. R. Christenson // Annals of the N.-Y. Acad. of Sciences. — 1987. — V. 514. Mechanisms of Chemical-Induced Porphyrinopathies. — P. 48–54.
9. *Zaider E.* Clinical laboratory methods for diagnosis of the porphyrias / E. Zaider, D. R. Bickers // Clin. Dermatol. — 1998. — Mar.–Apr. — V. 16 (2). — P. 277–293.
10. *Gupta A. K.* Photodynamic therapy and topical aminolevulinic acid: an overview / A. K. Gupta, J. E. Ryder // Am. J. Clin. Dermatol. — 2003. — V. 4 (10). — P. 699–708.
11. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Ч. 3. Клиническая биохимия: учеб. пособие / [Базарнова М. А., Гетте З. П., Кальнова Л. И. и др.]; под ред. проф. М. А. Базарновой, проф. В. Т. Морозовой. — [2-е изд., перераб. и доп.]. — К. : Вища школа, 2000. — 319 с.
12. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / [Ю. М. Кожемякін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова]. — К. : Авіцена, 2002. — 156 с.
13. *Зайцев В. М.* Прикладная медицинская статистика / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин. — СПб. : ФОЛИАНТ, 2003. — 429 с.

### С.И. Крыжная

#### ПРОНИЦАЕМОСТЬ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ДЛЯ ПОРФИРИНОВ И ИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ БЕНЗОЛОМ

Приведены результаты исследования гематоэнцефалического барьера для порфиринов у крыс с экспериментальным нарушением порфиринового обмена. Установлено, что хроническая

### Висновки

1. Проведені дослідження підтвердили дані літератури про те, що бензолна інтоксикація організму тварин призводить до порушення порфіринового обміну.

2. δ-амінолевулінова кислота і протопорфірини утворюються і накопичуються у сірій речовині мозку.

3. Стан периферичної крові (кількість еритроцитів, лейкоцитів і гемоглобіну) не змінюється при хронічній інтоксикації бензолом.

4. Проникність гематоенцефалічного бар'єра за умов хронічної інтоксикації бензолом для δ-амінолевулінової кислоти та попередників порфірину збільшується.

---

интоксикация бензолом вызывает глубокие нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера и приводит к накоплению в коре головного мозга  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена.

**Ключевые слова:** порфирия, гематоэнцефалический барьер, хроническая бензольная интоксикация.

*S.I. Kryzhnaya*

**PERMEABILITY OF HEMATOENCEPHALIC BARRIER FOR PORPHYRINS AND THEIR PREDECESSORS UNDER THE INFLUENCE OF CHRONIC INTOXICATION BY BENZENE**

The results of studies of hematoencephalic barrier for porphyrins in rats due to the experimental disturbance of porphyrin exchange are shown. It is established, that the chronic intoxication by benzene causes the deep disturbances of the permeability of hematoencephalic barrier and leads to the accumulation in the cerebral cortex of  $\delta$ -aminolevulinic acid and porphobilinogen.

**Key words:** porphirius, hematoencephalic barrier, chronic benzene intoxication.

*Поступила 30.11.09*

*С.Н. Калашникова, Н.В. Жарова*

## ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МИЕЛОАРХИТЕКТониКИ НЕРВОВ ЯИЧНИКОВ ЧЕЛОВЕКА

*Харьковский национальный медицинский университет*

На трупном материале, взятом от плодов и новорожденных женского пола и женщин зрелого возраста, гистологическими методами изучена миелоархитектоника периартериальных нервов яичников человека. Установлены тесные взаимосвязи между периартериальными нервными сплетениями, которые расположены по ходу яичниковой артерии и яичниковой ветви маточной артерии и принимают участие в иннервации яичника.

**Ключевые слова:** яичники, нервы, миелоархитектоника.

Современным направлением в морфологии нервной системы внутренних органов является изучение морфофункциональных особенностей нервов, а именно: содержания в них миелиновых волокон, их количественного состава и относительного содержания отдельных групп этих волокон от общего количества волокон. Изучение миелоархитектоники нервов периартериальных сплетений на разных уровнях яичниковых артерий дает возможность проанализировать изменение миелинового компонента нервов в дистальном направлении.

При исследовании структуры нервов применялись различные методы исследования. Одни исследователи макромикроскопическим методом изучали топографию нервов, особенности деления на ветви и их ход по отношению к сосудам, костным ориентирам [1–3], другие исследовали миелоархитектонику нервов [2–5], третьи избирали экспериментально-морфологические методы [6–8]. Авторы анализировали состояние соединительнотканых оболочек нерва, определяли количество пучков и наличие связей между периневральными влагаллищами, главным образом в соматических нервах. Установлено, что как внешнее, так и внутривольное строение нервов обладает большой анатомической изменчивостью. Одноименные нервы у разных лиц различаются по количеству ветвей, отходящих от основного ствола, углам их отхождения, по форме сплетений. Было установлено, что внутривольное строение периферических нервов, количество миелиновых волокон, их спектр находятся в прямой зависимости от функции этих нервов, их нейрофизиологических особенностей. Без-

миелиновые волокна в большинстве представляют собой симпатическую эффекторную иннервацию, небольшая часть их относится к числу претерминальных отделов спинальных чувствительных волокон [1, 4, 5].

При изучении возрастных особенностей миелоархитектоники соматических и вегетативных нервов отмечено, что с возрастом происходит увеличение общего количества и изменение спектра миелиновых волокон [2, 3, 9].

подавляющее большинство волокон из общего числа миелиновых волокон висцеральных нервов представляют тонкие миелиновые проводники. Отмечается их топографическая близость к вне- и внутриорганным сосудам.

Имеется большое количество работ, посвященных изучению внутривольного строения висцеральных нервов. К ним относятся работы Г.В. Стовичека, В.В. Бобина, В.М. Лупыря, С.Н. Калашниковой и их учеников, в которых проведен подробный анализ миелоархитектоники соматических нервов и нервов некоторых внутренних органов с учетом возрастных и индивидуальных особенностей [1–5, 9]. Однако в доступной литературе отсутствуют сведения о формах строения и миелоархитектонике нервов яичников человека.

Целью данного исследования стало изучение миелоархитектоники нервов яичников человека в аспекте индивидуальной и возрастной изменчивости.

**Материал и методы.** Исследование проведено на сосудисто-нервных комплексах яичников 6 плодов, 6 новорожденных и 32 яичников женщин зрелого возраста. Забор материала осуществлен от объектов при от-

сутствии патологии и повреждений органов таза. В работе использовали гистологические методы: метод окраски миелиновых волокон по Крутсай, метод серебрения по Рассказовой. Методом Крутсай было изучено 264 серии гистологических срезов на поперечных срезах сосудисто-нервных комплексов яичников с последующим подсчетом общего количества миелиновых волокон и определением их диаметра; методом серебрения — 56 срезов.

**Результаты.** В ходе исследований гистологическими методами установлены возрастные особенности миелинового компонента нервов яичника. Источниками иннервации яичников является брюшное аортальное и нижнее подчревное, почечное сплетения и тазовые внутренностные нервы, которые подходят к яичнику в составе пери-

артериальных нервов, располагающихся по ходу яичниковой артерии и яичниковой ветви маточных артерий.

У плодов и новорожденных периартериальные нервы образованы преимущественно безмиелиновыми волокнами с включением небольшого количества миелиновых проводников. Среди миелиновых проводников 97–99 % имеют малый диаметр, остальные — средний диаметр, проводники большого диаметра отсутствуют. Отмечены особенности содержания миелиновых волокон в нервах с правой и левой стороны, что свидетельствует об асимметрии данного показателя (таблица).

У женщин зрелого возраста общее количество миелиновых волокон всех категорий больше, чем у новорожденных, в 3 раза. Увеличение общего количества миелино-

*Показатели миеоархитектоники периартериальных нервов правой и левой яичниковых артерий и яичниковой ветви правой и левой маточных артерий плодов, новорожденных и женщин зрелого возраста*

Группа	Миелиновые волокна						Всего
	тонкие		средние		толстые		
	X	%	X	%	X	%	
<i>Правая яичниковая артерия</i>							
Плоды 36–37 недель	43,6±5,7	100	–	–	–	–	43,6±5,7
Плоды 38–40 недель	50,3±2,4	99,13	0,44±0,20	0,86	–	–	50,74±2,40
Новорожденные	63,6±5,7	98,15	1,2±0,4	1,85	–	–	64,8±2,4
Женщины зрелого возраста	99,6±8,7	88,10	11,08±1,20	9,80	2,37±2,40	2,1	113,05
<i>Левая яичниковая артерия</i>							
Плоды 36–37 недель	41,4±2,1	100	–	–	–	–	41,4±2,1
Плоды 38–40 недель	44,3±2,4	97,80	0,8±0,2	2,20	–	–	45,1±2,4
Новорожденные	55,6±5,7	97,15	1,63±0,40	2,85	–	–	57,23±5,70
Женщины зрелого возраста	91,3±9,4	84,30	10,28±2,40	9,50	6,73±2,40	6,2	108,31
<i>Яичниковая ветвь правой маточной артерии</i>							
Плоды 36–37 недель	38,5±2,2	100	–	–	–	–	38,5±2,2
Плоды 38–40 недель	45,6±2,2	98,23	0,82±0,20	1,76	–	–	46,42±2,20
Новорожденные	55,5±2,4	97,50	4,44±0,40	2,50	–	–	59,92±2,40
Женщины зрелого возраста	78,6±5,5	86,80	8,33±2,50	9,20	3,62±1,20	4,1	90,55
<i>Яичниковая ветвь левой маточной артерии</i>							
Плоды 36–37 недель	36,5±2,1	100	–	–	–	–	36,5±2,1
Плоды 38–40 недель	40,2±2,0	98,1	0,73±0,20	1,78	–	–	40,97±2,00
Новорожденные	52,2±2,4	97,2	1,5±0,4	2,80	–	–	53,7±2,4
Женщины зрелого возраста	68,1±5,7	84,8	7,38±2,40	9,20	4,82±1,20	6,0	80,30

вых волокон происходит главным образом за счет проводников малого диаметра, а также за счет появления проводников среднего и большого диаметров. В спектре нервных волокон изученных нервов у женщин зрелого возраста преобладают безмиелиновые проводники. Среди миелиновых проводников 86–88 % имеют малый диаметр, 9 % — средний диаметр, 4–6 % — большой. Учитывая данные литературы, а также результаты нашего изучения нервов яичников с помощью метода макромикроскопического препарирования по В.П. Воробьеву, мы можем предположить, что миелиновые волокна большого и среднего диаметров яичниковых нервов являются чувствительными проводниками, связанными преимущественно с 5–10-м грудными сегментами, и проходят к яичнику в составе брюшного аортального и нижнего подчревного, почечного сплетений. Нами отмечена асимметрия в структуре левого и правого яичниковых сплетений (таблица).

**Обсуждение результатов.** Миелиновый компонент нервных связей яичника претерпевает в процессе постнатального развития существенные преобразования. В период постнатального периода онтогенеза происходит интенсивная дифференцировка нервных связей яичника, одним из проявлений которой является миелинизация части безмиелиновых волокон. У новорожденных

имеются как наиболее филогенетически древние безмиелиновые проводники, так и тонкие и средние миелиновые проводники. В постнатальном периоде увеличение количества миелиновых волокон происходит в процессе миелинизации безмиелиновых волокон, большинство из которых представляют тонкие проводники. Часть тонких проводников продолжает накапливать миелин в цитоплазме шванновских клеток и переходит в категорию средних волокон. В результате дальнейшей дифференцировки и накопления миелина отдельные средние волокна переходят в категорию крупных миелиновых проводников.

#### **Выводы**

Миелоархитектоника нервов яичников человека претерпевает количественные и качественные преобразования в процессе онтогенеза начиная от плодов 36 недель до зрелого возраста. Происходит увеличение общего количества миелиновых волокон и изменение их спектра. У плодов 36 недель имеются только миелиновые волокна тонкого диаметра, у новорожденных появляются проводники среднего диаметра, в зрелом возрасте имеется наибольшее количество миелиновых проводников большого диаметра. Отмечены особенности содержания миелиновых волокон в нервах с правой и левой стороны, что свидетельствует об асимметрии данного показателя.

#### **Литература**

1. Калашникова С. Н. Изучение структурной организации периферических нервов на кафедрах анатомии Харьковского и Крымского медицинских университетов / С. Н. Калашникова, В. С. Пикалюк // Таврический медико-биологический вестник. — 2008. — Т. 11, № 3, ч. 1. — С. 182–184.
2. Колесник И. Л. Макромикроскопическая анатомия нервов надпочечных желез человека / И. Л. Колесник // Медицина сегодня и завтра. — 2003. — № 2. — С. 8–11.
3. Лупырь В. М. Особенности строения нервов некоторых органов брюшной полости человека / В. М. Лупырь, В. В. Бобин, В. А. Ольховский // Колосовские чтения — 2002 : IV Междунар. конф. по функциональной нейроморфологии, СПб., 29–31 мая 2002 г. : материалы конф. — СПб., 2002. — С. 213–214.
4. Калашникова С. Н. Индивидуальная изменчивость внешнего строения нервов щитовидной железы / С. Н. Калашникова // Воробьевские чтения : науч. конф., посвящ. памяти акад. В. П. Воробьева, Харьков, 26 октября 2007 г. : материалы конф. — Харьков, 2007. — С. 12–17.
5. Калашникова С. Н. Информационный анализ нервных связей щитовидных артерий человека / С. Н. Калашникова // Український медичний альманах. — 2002. — № 5. — С. 42–45.
6. Martin Q. Obstetric denervation-gynaecological reinnervation: Disruption of the inferior hypogastric plexus in childbirth as a source of gynaecological symptoms / Q. Martin // Med. Hypotheses. — 2004. — V. 63, № 3. — С. 390–393.
7. Lee W. Fetal ultrasound training for obstetrics and gynecology residents / W. Lee // Obstetric Gynecology. — 2004. — V. 103, № 2. — P. 333–338.
8. Snell R. S. Clinical neuroanatomy for medical students / R. S. Snell. — [5<sup>th</sup> ed.]. — Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2001. — 545 p.
9. Ольховський В. О. Зовнішня будова періартеріальних нервів шлунка людини / В. О. Ольховський // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2002. — Т. 1, № 2. — С. 8–11.

*С.М. Калашнікова, Н.В. Жарова*

**ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ МІЄЛОАРХІТЕКТОНІКИ НЕРВІВ ЯЄЧНИКІВ ЛЮДИНИ**

На трупному матеріалі, взятому від плодів та немовлят жіночої статі й жінок зрілого віку, гістологічними методами вивчена мієлоархітектоніка періартеріальних нервів яєчників людини. Встановлено тісні взаємозв'язки між періартеріальними нервовими сплетеннями, які розташовані по ходу яєчничкової артерії і яєчничкової гілки маткової артерії і беруть участь в іннервації яєчника.

*Ключові слова: яєчники, нерви, мієлоархітектоніка.*

*S.N. Kalashnikova, N.V. Zharova*

**THE AGE PECULIARITIES OF NERVES HUMAN OVARIES MYELOARCHITECTONICS**

The nerves ovaries myeloarchitectonics were examined on material of dead bodies fetuses of the late prenatal and new-born's early postnatal period of ontogenesis and women of nature age by the histological method. The sources of innervation are exposed, close intercommunications between all periarterial nervous interlacements which are located along the ovaries arteries and ovarian branches of the uterus artery and take part in innervation of gland are set.

*Key words: ovaries, nerves, myeloarchitectonics.*

*Поступила 13.01.10*

*В.В. Савенкова, М.І. Зуєва*

## ГЕН SPINK-5 ЯК ГЕНЕТИЧНИЙ МАРКЕР СХИЛЬНОСТІ ДО РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА

*ДУ «Інститут дерматології та венерології АМН України», м. Харків*

Проведено клініко-генетичні дослідження 76 хворих на хронічний червоний вовчак з різними стадіями та ступенем тяжкості. Показано необхідність дослідження поліморфізму гена SPINK-5 для прогнозування ризику захворювання на хронічний червоний вовчак. Доведено, що наявність генотипу AA у пацієнтів зумовлює підвищений ризик виникнення даного захворювання. Генотип GG, навпаки, знижує ризик виникнення хронічного червоного вовчака. Генетична складова у чоловіків з хронічним червоним вовчаком відіграє достовірно більшу роль у розвитку даного дерматозу, ніж у жінок.

**Ключові слова:** хронічний червоний вовчак, поліморфізм, ген SPINK-5.

Останні десятиріччя пов'язані зі значними досягненнями у вивченні генетичних аспектів червоного вовчака, що пояснюється появою нових методів дослідження [1, 2]. Провідне місце серед них відводиться вивченню генів головного комплексу гістосумісності I класу — HLA-системи A1, A3, A10, A11, A18, B7 та II класу — DR2, DR3. Крім того, у кодуванні спадкової схильності до розвитку червоного вовчака важливу роль відіграють гени, що не належать до системи головного комплексу гістосумісності, у першу чергу, ті, що кодують процеси розпізнавання антигену і регуляцію імунної відповіді [3]. Однак молекулярно-генетичні дослідження є коштовними і тому недоступними широким верствам населення. У зв'язку з цим необхідно визначити генетичний маркер, який дозволяє виявити схильність до виникнення червоного вовчака і є доступним для використання у практичній медицині.

Гетерогенність у первинній структурі ДНК кандидатних генів, тобто поліморфізм, використовується для визначення схильності до розвитку різних захворювань. Одним з найпоширеніших видів поліморфізму є одонуклеотидний. Наявність того чи іншого нуклеотиду в алелі може впливати на активність гена та змінювати властивості білка, який кодує даний ген. Часто зміни у структурі генома призводять до розвитку тих чи інших патологічних процесів, у тому числі й аутоімунних.

Одним з регуляторних генів є SPINK-5 (синоніми: NETS, LEKTI, VAKTI, FLJ21544), що знаходиться у хромосомі 5q і кодує інгі-

бітор серинових протеаз. Продукт даного гена — інгібітор протеаз LEKTI — відіграє важливу роль у різноманітних морфофізіологічних процесах в організмі: бере участь у протизапальних і антимікробних процесах (імуносупресорні функції, диференціювання Т-лімфоцитів та ін.), контролює диференціювання епітелію й організацію міжклітинного матриксу, регулює ангиогенез та клітинну адгезію [4, 5].

На підставі викладених функцій гена SPINK-5 можна припустити наявність зв'язку між його поліморфізмом і розвитком аутоімунних захворювань. Тому метою нашої роботи було вивчення взаємозв'язку поліморфізму G1258A гена SPINK-5 і розвитку хронічного червоного вовчака (ХЧВ).

**Матеріал і методи.** Одонуклеотидний поліморфізм гена SPINK-5 (G1258A) досліджували у 76 хворих на ХЧВ: 35 (46,05 %) чоловіків та 41 (53,95 %) жінка. Віковий діапазон пацієнтів становив від 19 до 84 років, середній вік — (46,3±2,1) року, причому найбільша кількість хворих знаходилася у вікових групах 51–60 років (20; 35,7 %) та 21–30 років (11; 19,6 %). Хворі були досліджені залежно від стадії та ступеня тяжкості.

Хворих на ХЧВ дискоїдної і дисемінованої форм у еритематозно-інфільтративній стадії I ступеня тяжкості було 3 (4,5 %) хворих, II ступеня — 12 (17,9 %), III ступеня — 17 (25,4 %); у гіперкератотично-інфільтративній стадії I ступеня — 1 (1,5 %), II ступеня — 6 (9,0 %), III ступеня — 15 (22,4 %); у атрофічній стадії I ступеня — 4 (6,0 %), II ступеня — 8 (11,9 %), III ступеня —

1 (1,5 %). У 9 хворих діагностовано відцентрова еритема Біетта: у 2 — I ступеня тяжкості, у 4 — II ступеня, у 3 — III ступеня.

Контрольну групу становили 96 практично здорових людей (37 чоловіків і 59 жінок) віком від 19 до 74 років, середній вік —  $(35,50 \pm 2,88)$  року: жінок —  $(40,40 \pm 1,32)$  року, чоловіків —  $(30,70 \pm 1,71)$  року.

ДНК виділяли фенольним методом з лейкоцитів периферичної крові за стандартною методикою [6]. Генотипи за геном SPINK-5 у хворих досліджували методом аналізу поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. На першому етапі проводили ампліфікацію (полімеразну ланцюгову реакцію) фрагмента гена SPINK-5 [4]. На другому етапі утворені при ампліфікації фрагменти гена піддавали дії рестриктази HphI, що розрізає сайт з послідовністю GGTGA(N)<sub>8</sub>↓. Рестриктазу додавали з розрахунку 3 Од на 30 мкл суміші після полімеразної ланцюгової реакції. Зразки інкубували протягом ночі при 37 °С. Обрана рестриктаза розрізає фрагмент гена на 2 або 3 фрагменти в залежності від того, який нуклеотид знаходиться у 197-му положенні — аденін чи гуанін. Якщо це аденін, то амплікон SPINK-5 розрізається на 2 частини, а якщо гуанін — з'являється ще один сайт рестрикції, який розпізнається ферментом HphI, і при цьому утворюються 3 фрагменти. На третьому, фінальному, етапі проводили детекцію результатів рестрикції за допомогою електрофорезу у 3 % агарозному гелі. У даному виді поліморфізму можуть виявлятися 3 генотипи: AA, AG, GG [5].

При обробці результатів використовували критерій Фішера для оцінки різниці між частками відсотків з нерівновеликих вибірок, поліхоричний показник спряже-

ності (k), критерій  $\chi^2$  [7]. Поліхоричний показник спряженості (k) обчислюється з використанням багатої кореляційної таблиці і дозволяє виявити силу зв'язку між двома показниками (генотипом та стадією або ступенем тяжкості захворювання) [7]. Отриманий поліхоричний показник перевіряється на достовірність за допомогою критерію  $\chi^2$ . Чим ближче значення показника спряженості (k) до одиниці, тим сильніше зв'язок між досліджуваними показниками.

**Результати та їх обговорення.** Нами було виявлено асоціацію ХЧВ із наявністю у хворого генотипу AA у фрагменті гена SPINK-5 (табл. 1). У хворих генотип AA зустрічався у  $(38,1 \pm 5,6)$  %, а у контролі — у  $(27,1 \pm 4,5)$  % ( $p < 0,05$ ). Серед хворих відносна кількість тих, що мають генотип GG, достовірно менше, ніж у здорових людей, —  $(13,2 \pm 3,9)$  і  $(26,0 \pm 4,5)$  % відповідно ( $p < 0,01$ ). Аналогічні результати були отримані і при аналізі генотипів у групі чоловіків. Так, у чоловіків, хворих на ХЧВ, генотип AA було виявлено у  $(45,7 \pm 8,4)$  % хворих, а у контролі — у  $(16,2 \pm 6,0)$  % ( $p < 0,01$ ). Генотип GG, навпаки, переважає в контролі — у  $(43,2 \pm 8,1)$  %; а у групі хворих — у  $(8,6 \pm 4,7)$  % ( $p < 0,01$ ). Достовірних розходжень між частотою виявлення різних генотипів SPINK-5 у хворих жінок і в контролі не встановлено.

Отримані результати можна пояснити тим, що наявність у гені SPINK-5 алелі A у 1258-му положенні веде до зміни амінокислотного складу інгібітору серинових протеаз, який є продуктом даного гена. Ці зміни, у свою чергу, зумовлюють зниження активності даного ферменту. Білок SPINK-5 є одним із ключових регуляторів ферментативних процесів в організмі людини. Зниження активності інгібітору призводить до

Таблиця 1. Розподіл генотипів хворих на ХЧВ у цілому та залежно від статі

Генотип SPINK-5	Група хворих			Контрольна група		
	в цілому	жін.	чол.	в цілому	жін.	чол.
AA						
частота	29	13	16	26	20	6
%	38,1	31,7	45,7	27,1	33,9	16,2
AG						
частота	37	21	16	45	30	15
%	48,7	51,2	45,7	46,9	50,8	40,5
GG						
частота	10	7	3	25	9	16
%	13,2	17,1	8,6	26,0	15,3	43,2

аномального підвищення активності білків-мішеней SPINK-5 — протеолітичних ферментів, які спричинюють, зокрема, запальні процеси та беруть участь у багатьох інших імунологічних процесах. Продукт гена SPINK-5 відноситься до негативних регуляторів імунної відповіді, і зміна його активності у бік зменшення, що спостерігається при наявності у хворого генотипу SPINK-5 AA, може призвести до виникнення аутоімунної патології, зокрема ХЧВ. Ці порушення також можуть бути пов'язані зі змінами на рівні диференціювання клітин імунної відповіді, яке контролюється продуктом гена SPINK-5. Треба відмітити роль SPINK-5 у формуванні бар'єрної функції шкіри і зокрема захисту від ультрафіолетового випромінювання, інфекційних агентів, хімічно активних речовин, несприятливих факторів зовнішнього середовища [8].

Результати генотипування у хворих на ХЧВ дають підставу для припущення, що у чоловіків генетична складова відносно поліморфізму G1258A гена SPINK-5 у розвитку ХЧВ має більш істотне значення, ніж у жінок, у яких на перший план виходять зовнішні та інші внутрішні фактори (табл. 1).

Результати аналізу зв'язку між генотипом SPINK-5 і стадіями та ступенями тяжкості ХЧВ наведені в табл. 2. Встановлено, що найбільш виражений статистично достовірний зв'язок існує між генотипом SPINK-5 і ХЧВ у цілому ( $k=0,3$ ;  $\chi^2_{(факт)}=36,41$ ;  $\chi^2_{(станд)}=32,91$ ;  $p<0,01$ ). При дослідженні окремих форм і стадій у хворих статистично достовірної кореляції з генотипом SPINK-5 не виявлено, а отримані показники становили: при еритематозно-інфільтративній стадії —  $k=0,35$ ;  $\chi^2_{(факт)}=6,92$ ;  $\chi^2_{(станд)}=18,47$ ;  $p>0,05$ ; при гіперкератотично-інфільтративній ста-

Таблиця 2. Розподіл генотипів SPINK-5 у хворих на ХЧВ у залежності від форми, стадії і ступеня тяжкості

Форма	Стадія хвороби і ступінь тяжкості	Частота генотипів SPINK-5			
		AA	AG	GG	усього
Дискоїдна і дисемінована	Еритематозно-інфільтративна				
	I	2	1	0	3
	II	4	6	2	12
	III	8	7	2	17
	$k=0,35$ ; $\chi^2_{(факт)}=6,92$ ; $\chi^2_{(станд)}=18,47$ ; $p>0,05$				
	Гіперкератотично-інфільтративна				
	I	1	0	0	1
	II	2	3	1	6
	III	10	3	2	15
	$k=0,33$ ; $\chi^2_{(факт)}=5,28$ ; $\chi^2_{(станд)}=18,47$ ; $p>0,05$				
	Атрофічна				
	I	1	2	1	4
II	1	7	0	8	
III	0	0	1	1	
$k=0,19$ ; $\chi^2_{(факт)}=1,1$ ; $\chi^2_{(станд)}=18,47$ ; $p>0,05$					
Відцентрова еритема Біетта	I	0	2	0	2
	II	0	4	0	4
	III	0	2	1	3
$k=0,12$ ; $\chi^2_{(факт)}=0,7$ ; $\chi^2_{(станд)}=18,47$ ; $p>0,05$					
Усього хворих		29	37	10	76
$k=0,3$ ; $\chi^2_{(факт)}=36,41$ ; $\chi^2_{(станд)}=32,91$ ; $p<0,01$					

дії —  $k=0,33$ ;  $\chi^2_{(\text{факт})}=5,28$ ;  $\chi^2_{(\text{станд})}=18,47$ ;  $p>0,05$ ; при атрофічній стадії —  $k=0,19$ ;  $\chi^2_{(\text{факт})}=1,1$ ;  $\chi^2_{(\text{станд})}=18,47$ ;  $p>0,05$ ; при відцентровій еритемі Біетта —  $k=0,12$ ;  $\chi^2_{(\text{факт})}=0,7$ ;  $\chi^2_{(\text{станд})}=18,47$ ;  $p>0,05$ .

Отримані позитивні результати роботи потребують подальших досліджень на більшій вибірці хворих.

#### Висновки

1. Наявність у геномі хворого генотипу SPINK-5 AA зумовлює більшу вірогідність розвитку хронічного червоного вовчака, а наявність генотипу GG вказує на меншу

схильність до виникнення цього захворювання.

2. У хворих на хронічний червоний вовчак виявлено статистично достовірну кореляцію (коефіцієнт спряженості  $k=0,3$ ) між даним захворюванням і генотипом SPINK-5. Не виявлено залежності між стадією захворювання і ступенем тяжкості і поліморфізмом G1258A гена SPINK-5.

3. Встановлено, що генетичний поліморфізм G1258A гена SPINK-5 у чоловіків, хворих на хронічний червоний вовчак, відіграє достовірно більшу роль у можливому розвитку захворювання, ніж у жінок.

#### Література

1. Ardoin S. P. Developments of the scientific understanding of lupus / S. P. Ardoin, D. S. Pisetsky // *Athr. Res. Ther.* — 2008. — № 10. — P. 218–226.
2. Horvitz D. A. Regulatory T-cells in systemic lupus erythematosus: past, present and future / D. A. Horvitz // *Athr. Res. Ther.* — 2008. — № 10. — P. 226–235.
3. Системная красная волчанка: некоторые вопросы этиологии и патофизиологии / А. И. Дядык, А. Э. Багрий, И. В. Ракитская, Е. В. Щукина // *Український ревматологічний журнал.* — 2009. — № 2. — С. 61–66.
4. Godic A. Successful treatment of Netherton's syndrome with topical calcipotriol / A. Godic, V. Dragos // *Europ. J. Dermatol.* — 2004. — V. 14, № 1. — P. 115–117.
5. Association between polymorphisms in serine protease inhibitor, kazal type 5 and asthma phenotypes in a large German population sample / M. Kabesch, D. Carr, S. K. Weiland, E. von Mutius // *Clin. Exp. Allergy.* — 2004. — V. 34, № 2. — P. 340–345.
6. Маниатис Т. Методы геной инженерии. Молекулярное клонирование / Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж.; пер. с англ. — М.: Мир, 1984. — 480 с.
7. Лакин Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. — М.: Высшая школа, 1990. — 352 с.
8. LEKTI fragments specifically inhibit KLK5, KLK7, and KLK14 and control desquamation through a pH-dependent interaction / C. Deraison, Chr. Bonnart, F. Lopez [et al.] // *Mol. Biol. Cell.* — 2007. — V. 18, № 9. — P. 3607–3619.

**В.В. Савенкова, М.И. Зуева**

#### ГЕН SPINK-5 КАК ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАРКЕР СКЛОННОСТИ К РАЗВИТИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Проведены клинико-генетические исследования 76 больных хронической красной волчанкой с разными стадиями и степенями тяжести. Показана необходимость определения полиморфизма гена SPINK-5 для прогнозирования риска заболеваемости хронической красной волчанки. Доказано, что наличие генотипа AA у пациентов обуславливает повышенный риск возникновения данного заболевания. Генотип GG, напротив, снижает риск возникновения данной патологии. Генетическая составляющая у мужчин, больных хронической красной волчанкой, играет достоверно большую роль в развитии данного дерматоза, чем у женщин.

**Ключевые слова:** хроническая красная волчанка, полиморфизм, ген SPINK-5.

**V.V. Savenkova, M.I. Zuyeva**

#### SPINK-5 GENE AS A GENETIC MORBIDITY MARKER OF INCLINATION OF CHRONIC LUPUS ERYTHEMATOSUS COURSE

The analysis of polymorphism of SPINK-5 gene in 76 patients with chronic lupus erythematosus presented. The association between AA and GG genotypes of SPINK-5 gene and studied pathologies was shown. It was determined, that genotype AA causes high-risk, and genotype GG causes reducer risk of occurrence of chronic lupus erythematosus. In men genetic factors play more important role in development of chronic lupus erythematosus, than in women.

**Key words:** chronic lupus erythematosus, polymorphism, SPINK-5 gene.

Поступила 18.12.09

*А.Г. Краснояружский, А.Ю. Гаврилов\*, А.В. Токарев\**

## БИОПСИЯ КАК ОСНОВНОЙ МЕТОД МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ОЦЕНКИ ОПЕРАбельНОСТИ НОВООБРАЗОВАНИЙ СРЕДОСТЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С КОМПРЕССИОННЫМ СИНДРОМОМ СРЕДОСТЕНИЯ

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

*\* Харьковский национальный медицинский университет*

Приведены результаты применения биопсии в целях морфологической диагностики и оценки операбельности новообразований средостения у 334 больных с компрессионным синдромом средостения, находившихся на лечении в клинике Института с 1992 по 2007 г. Изложены показания и противопоказания, методика выполнения основных методов биопсии новообразований средостения. Разработан дифференцированный подход к выбору методов морфологической диагностики. Высокая информативность методов биопсии способствует установлению точного морфологического диагноза, что является необходимым условием для решения вопроса о дальнейшей лечебной тактике и оценке прогноза заболевания пациентов с данной патологией.

**Ключевые слова:** компрессионный синдром средостения, новообразования средостения, биопсия, морфологическая диагностика.

В настоящее время новообразования средостения (НС) составляют около 2–3 % в структуре онкологических заболеваний [1–3]. Точная морфологическая верификация опухолей средостения часто бывает весьма затруднительной в связи с тем, что исследуемые новообразования среди других опухолей организма занимают особое место, так как происходят из разнородных тканей и объединяются только едиными анатомическими границами. НС отличаются многообразием морфологических форм и различны по генезу. На долю внеорганных НС приходится 25 %, органические опухоли составляют 36 %, гемобласты — 39 %. За последние 20 лет отмечается увеличение числа опухолей средостения почти вдвое. По данным многих авторов [2, 4, 5], до 75 % НС носят доброкачественный характер. Следует отметить, что к каждому конкретному гистотипу опухоли применима определенная лечебная тактика. Выбор того или иного метода лечения опухолей, в том числе и хирургического, зависит от множества условий, поэтому наиболее важно определить спектр показаний к проведению вмешательства, его место и взаимосвязь с альтернативными методами лечения. Радикальное удаление солидной опухоли (опухоль, развившейся из той же ткани в данном мес-

те) является наиболее важным условием эффективности лечения и прогноза заболевания. Необходима точная и своевременная диагностика для определения способа и объема лечения больных с данной патологией, оперативного или консервативного. Оценка прогноза заболевания и тактика дальнейшего лечения пациента зависят от морфологической диагностики новообразования. Использование различных методов биопсии новообразований в практике торакальной хирургии делает возможным осуществление своевременной морфологической верификации НС, что способствует планированию адекватной тактики лечения данной категории больных.

Цель работы — разработать дифференцированный подход к выбору методов биопсии различных НС, определить показания и противопоказания к выполнению основных методов биопсии больных с НС, сопровождающихся компрессионным синдромом средостения (КСС).

**Материал и методы.** Обследовано 334 больных с КСС, обусловленным НС, находившихся на лечении в клинике Института общей и неотложной хирургии АМН Украины с 1992 по 2007 г. Всем больным как на этапе диагностики, так и на различных этапах лечебного процесса выполняли различ-

ные методы биопсии как основного метода морфологической диагностики и оценки операбельности НС. В каждом конкретном случае составляли план обследования больного с учетом клинических проявлений заболевания и локализации НС. Наиболее типичными НС являлись метастатические карциномы и лимфомы. Две трети из других образований средостения приходились на невrogenные опухоли, дермоиды, тимомы и бронхогенные кисты (табл. 1).

Таблица 1. Разновидности опухолей средостения и их специфические локализации

Верхнее средостение	Переднее и среднее средостение	Заднее средостение
Лимфома	Лимфома	Лимфома
Тимома	Метастатическая карцинома	Нейrogenные опухоли
Ретростернальная щитовидная железа	Дермоидная киста	Грыжи
Метастатическая карцинома	Бронхогенная киста	Аневризма аорты
Опухоли околощитовидных желез	Аневризма аорты	
Дивертикул Ценкера	Киста перикарда	
Аневризма аорты		

Установлению морфологического диагноза, в зависимости от которого разрабатывается тактика лечения, придавалось первостепенное значение. С этой целью использовали различные варианты игольной биопсии: трансторакальная тонкоигольная аспирационная, трансторакальная пункционная, транстрахеальная, трансбронхиальная и разработанные нами инструментально-оперативные методы получения биоптического материала межреберно-загрудинным доступом, медиастиноскопия, интраторакальная пункционная биопсия, взятие части опухоли для исследования с помощью комбинированной видеоторакоскопии. Во время диагностической бронхоскопии больным с подозрением или наличием опухолевой инфильтрации, прорастанием стенки трахеи или бронха патологическим новообразованием также использовали различные виды биопсии: щипцовая, мазки-отпечатки, направленная катетеризационная аспирация из бронхов, под рентгеновским контролем и другие методики.

**Результаты и их обсуждение.** Методы биопсии новообразований являются обязательными методами морфологической диагностики, применяемыми при обследовании больных с КСС, обусловленным НС. Они дают основные сведения о гистотипе новообразования, что позволяет определить тактику дальнейшего лечения данной категории больных. Следует также отметить значение биопсии при решении вопроса об операбельности злокачественной опухоли

средостения. Мы определили общие показания к различным методам биопсии НС, которыми являлись:

- подозрение на заболевание, диагноз которого не может быть установлен достоверно или полноценно с помощью других методов исследования;
- морфологическая диагностика НС;
- оценка операбельности НС;
- прогноз и коррекция дальнейшего лечения больных с данной патологией.

Биопсированный материал направляли на цитологическое, гистологическое, цитогенетическое, иммуногистохимическое и молекулярное исследования, а также на определение фенотипа клеток.

Были также определены четкие показания и абсолютные противопоказания к проведению биопсии в каждом конкретном случае в зависимости от локализации патологического процесса (табл. 2).

Метод трансбронхиальной биопсии применялся нами наиболее часто с использованием жесткого бронхоскопа или бронхофиброскопа. Прямым показанием являлась патология в трахее, главных, долевых, сегментарных и субсегментарных бронхах. Для биопсии использовали различные технические приемы: скусывание щипцами (щипцовая биопсия), соскабливание кюреткой, щеточкой (щеточная, или браш-биопсия), прижатие поролоновой губкой (губчатая, или спонг-биопсия), пункция, аспирация. Выбор приема ориентировочно определяли заранее в зависимости от рентгенологических данных, но окончательно устанавливали в процессе бронхоскопии. Для получения более достоверных данных разные приемы зачастую сочетали. При этом следует отметить, что при щипцовой биопсии, как правило, получали кусочек ткани величиной, достаточной для проведения гистологического исследования. Соскабливание, пункция и аспирация рассчитаны на получение материала для цитологического исследования. Эти приемы использовались

Таблиця 2. Показання і абсолютні протипоказання к проведенню биопсии

Метод биопсии	Показання	Абсолютные протипоказання
Эндобронхиальная (прямая щипцовая, браш-биопсия)	Кровохарканье, ателектаз, центральные новообразования легкого, гиперплазия лимфатических узлов корня легкого, диссеминированные процессы легких, патологические образования, располагающиеся в просвете бронха	Декомпенсированная сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность
Трансbronхиальная и трансстрахеальная пункционные	Увеличенные регионарные лимфатические узлы средостения и прикорневой области, перибронхиально расположенные опухоли средостения	Декомпенсированная сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность
Аспирационная катетеризационная (катетер-биопсия)	Локализованные затемнения легочной ткани и полости легкого, сообщающиеся с бронхами	Декомпенсированная сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность
Открытая (прямая, хирургическая)	Новообразования легких, средостения, диссеминированные поражения легких	Декомпенсированная сердечно-сосудистая недостаточность
Трансторакальная	Выпотной плеврит, новообразования плевры, легкого, средостения, грудной стенки	Воздухоносные и паразитарные кисты; локализация патологии в прикорневой зоне легкого, в непосредственной близости от сердца, магистральных сосудов; диаметр новообразования менее 1 см при глубине залегания более 4 см от грудной стенки
Биопсия париетальной плевры	Злокачественные новообразования плевры	—
Медиастиноскопия с биопсией	Злокачественные опухоли легких, новообразования переднего средостения	Состояния, не позволяющие применение интубационного наркоза с миорелаксантами
Торакоскопия с биопсией	Злокачественные опухоли легких, новообразования средостения, новообразования плевры	Декомпенсированная сердечно-сосудистая недостаточность

нами в случаях, когда невозможно было провести щипцовую биопсию.

Пункционную биопсию плевры производили специальной иглой под контролем рентгеноскопии. Биопсию выполняли при наличии экссудата и в случае, если плевральная полость заращена. Обычно получали два биоптата плевры, которые исследовали гистологически и на наличие кислотоустойчивых палочек.

Трансторакальную биопсию плевры с помощью специальных игл (Abrams, Core, Silverman и пр.) мы чаще всего применяли при выпотных плевритах. Информативность этого метода колеблется от 47 до 85 %, наиболее высокой она оказалась при диагностике очаговой формы мезотелиомы плевры. В диагностике НС независимо от локализации трансторакальная иглоочная биопсия является общепринятой, по нашим

данным, результативность метода достигает 98 %. Информативность различается в зависимости от вида опухоли: наиболее высокая она при медиастинальной форме рака легких и самая низкая — при лимфогранулематозе, где пунктат, полученный при иглоочной биопсии, как правило, беден характерными клеточными элементами и наиболее сложен в морфологической интерпретации. Следует также подчеркнуть, что при иглоочной трансторакальной пункции удается получить материал, достаточный только для цитологического исследования, что, по нашему мнению, недостаточно для окончательной постановки диагноза. В начальном периоде нашей работы морфологическая верификация опухоли нами выполнялась однократной трансторакальной тонкоиглоочной пункционной биопсией. Эффективность ее оказалась чрезвычайно низкой

и составила 28,8 %. Видимо, это было связано с тем, что незначительное количество полученной патологической ткани оказывалось недостаточным для детального цитологического исследования. В дальнейшем тонкоигольную аспирационную биопсию проводили под контролем спиральной компьютерной томографии. По нашим данным, она является одной из наиболее информативных методик игольной биопсии, так как ее точность позиционирования иглы в опухоли составляет 64–97 %.

В связи с невысокой точностью позиционирования иглы в опухоли, возможностью повреждения крупных сосудов, особенно при локализации опухоли в среднем средостении, относительно высокой лучевой нагрузки на больного и специалиста, проводящего пункцию длительное время, нами были разработаны новые технологии проведения трансторакальной пункции с привлечением видеоторакоскопии. Показанием к ее выполнению являлись опухоли, которые больше контурировались в плевральную полость и находились как в заднем, так и в среднем средостении.

Данную манипуляцию выполняли в условиях общего обезболивания с отдельной интубацией главных бронхов и искусственной вентиляцией легких. Первый троакар вводили в плевральную полость по верхнему краю нижележащего ребра в IV межреберье по средней подмышечной линии и производили диагностическую торакоскопию. Второй троакар для выполнения различных диагностических и лечебных манипуляций вводили по ходу того же межреберья на расстоянии 8–10 см от первого или во II–V межреберье по задней или передней подмышечной линиям в зависимости от локализации опухоли. При необходимости выполнения различных манипуляций, вплоть до удаления лимфоузлов (рис. 1), небольших опухолей, в плевральную полость вводили дополнительные троакары. Осмотром плевральной полости, т. е. диагностической торакоскопией, устанавливали макроскопическую характеристику опухоли, отношение ее к соседним органам, тканям, а затем длинной инъекционной иглой пунктировали патологическое образование в нескольких направлениях с созданием в игле отрицательного давления.

После выполнения тонкоигольной аспирационной биопсии производили интраторакальную пункционную биопсию длинной толстой иглой со взятием материала из раз-

личных участков опухоли. Биопсию выполняли не менее чем из трех различных мест опухоли, получая в каждой точке не менее трех биоптатов. Стандартные ложки 5-миллиметровых биопсийных щипцов вмещали 5–6 г ткани. Этого количества патологической ткани, по мнению гистологов, достаточно, чтобы провести все необходимые процедуры для полной проводки препарата, его окраски, сложных иммуногистохимических и иммуногенетических исследований [6–10]. При манипуляции биопсийными щипцами во время диагностической торакоскопии (рис. 2) обязательно сначала вскрывали капсулу НС или поверхностные уплотненные ткани, поскольку биопсия наружных слоев может привести к получению деформированных препаратов, не содержащих достаточной информации о структуре образования.

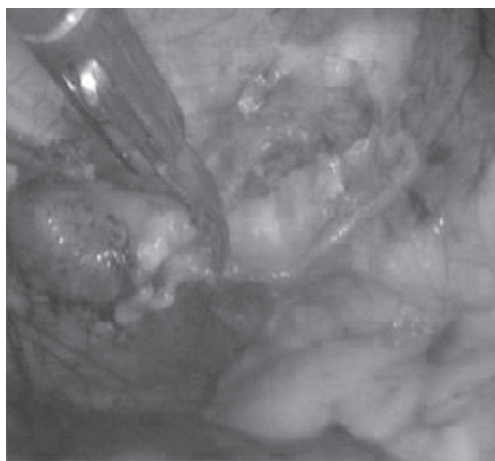


Рис. 1. Видеоторакоскопическая биопсия лимфоузла средостения

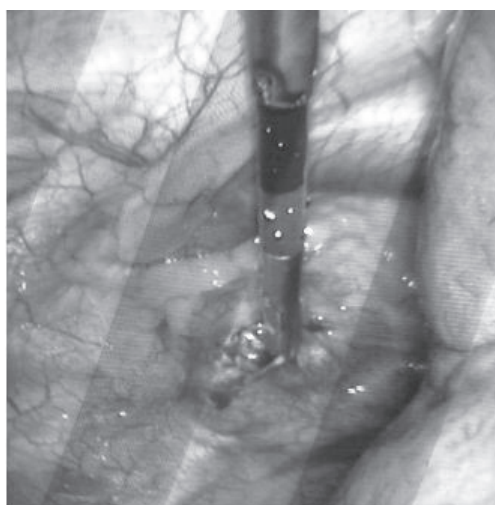


Рис. 2. Видеоторакоскопическая биопсия опухоли заднего средостения

После выполнения щипцовой биопсии место биопсии обрабатывали электрокоагуляцией. Для подтверждения информативности биопсийного материала проводили срочное гистологическое исследование замороженных срезов. Если морфологи описывали достаточный и информативный материал, операцию заканчивали.

Наиболее ценным исследованием, позволившим до операции установить морфологический диагноз, оказался инструментально-оперативный метод получения биопсии непосредственно из опухоли межреберно-загрудинным доступом. Инвазивный метод биопсии (межреберно-загрудинную медиастиномию) применяли тогда, когда все перечисленные методы исследования морфологической диагностики и оценки операбельности патологического процесса оказывались неэффективными. Исследование проводили под интубационным наркозом. Положение больного на спине. Доступ выбирали в межреберье, находящемся в проекции наибольшего выпячивания опухоли в плевральную полость. Если опухоль выдавалась равномерно в обе стороны, отдавалось предпочтение левостороннему доступу, чтобы избежать контакта с верхней полой веной. Производили небольшой горизонтальный разрез в медиальной части выбранного межреберья (зачастую III–IV) с небольшим заходом на грудину. После обнажения межреберных мышц у края грудины вводили тонкую иглу косо внутрь на 1,5–2,0 см, через которую вводили 100 см<sup>3</sup> 0,5 % новокаина. Затем осторожно рассекали наружный слой межреберных мышц на протяжении 1,5 см, внутренний слой осторожно отодвигали от грудины зажимом. После того как медиальный угол межреберья раскрывали на 1,5 см, в рану вводили либо крючки Фарабера, либо специальный речный ранорасширитель с узкими браншами. В крайне редких случаях повреждения плевры в плевральную полость вводили тонкий поливиниловый катетер с двумя боковыми отверстиями. Рану зашивали с катетером, газ аспирировали, катетер удаляли. В случае разрыва сосуда его перевязывали.

Преимуществами метода является:

- внеплевральное вскрытие средостения;

#### Литература

1. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence / E. M. Toloza, L. Harpole, F. Detterbeck [et al.] // *Chest*. — 2003. — V. 123 (suppl.). — P. 157S–166S.
2. *Deslauriers J. Tumors and masses of mediastinum; Diagnostic strategies in mediastinal tumors and masses / J. Deslauriers, L. Letourneau, G. Giubilei // Thoracic surgery ; ed. by F. G. Pearson. — [2<sup>nd</sup> ed.]. — Philadelphia, 2002. — P. 1655–1673.*

- возможность удаления большого участка опухоли для морфологического исследования;

- незначительная травматичность по сравнению с парастернальной медиастиномией с целью биопсии, при которой пересекаются, а чаще удаляются сегменты 2, 3, 4-го реберных хрящей и вскрывается плевральная полость.

Однако межреберно-загрудинная медиастиномия с биопсией имела и недостатки. В отличие от парастернальной медиастиномии с ее помощью невозможно исследовать лимфатические узлы наружных отделов средостения, дуги аорты, корня легкого, удалить лимфатический узел, прилежащий к плевральной полости, для цитологического изучения.

Ряд авторов [2, 11, 12] считают, что если до операции, используя перечисленные методы исследования, не удастся установить гистологическую характеристику новообразования, то последним этапом диагностики опухолей средостения является диагностическая торакотомия или тотальная срединная стернотомия. Мы уже убедились, что при квалифицированном использовании современных методов диагностики почти во всех случаях удастся определить цитологию опухоли и избрать оптимальную тактику лечения.

#### Выводы

1. Разработан дифференцированный подход к выбору методов биопсии различных новообразований средостения, определены показания и противопоказания к выполнению основных методов биопсии больных с данной патологией, сопровождающейся компрессионным синдромом средостения.

2. Комплексное применение существующих методов биопсии новообразований средостения, а также применение новых видеоторакоскопических технологий позволили повысить эффективность дооперационной гистологической верификации с 84 до 92 %.

3. Биопсия является основным методом морфологической диагностики и оценки операбельности новообразований средостения у больных с компрессионным синдромом средостения.

3. The value of a noninvasive diagnostic approach to mediastinal masses / R. Hoerbelt, L. Keunekke, H. Grimm [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 2003. — V. 75, № 4. — P. 1086–1090.
4. *Protopapas Z.* Transthoracic hilar and mediastinal biopsy / Z. Protopapas, J. L. Westcott // *Radiol. Clin. N. Am.* — 2000. — V. 38 (2). — P. 281–291.
5. Value of transsternal core biopsy in patients with a newly diagnosed mediastinal mass / H. Haggberg, H. K. Ahlstrom, A. Magnusson [et al.] // *Acta Oncol.* — 2000. — V. 39 (2). — P. 195–198.
6. *Walsh P. R.* Mediastinal adenopathy: finding the answer with endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy / P. R. Walsh, D. B. Williams // *Intern. Med. J.* — 2005. — V. 35. — P. 392–398.
7. *Dosios Th.* Cervical mediastinoscopy and anterior mediastinotomy in superior vena cava obstruction / Th. Dosios, N. Theakos, Chr. Chatziantoniou // *Chest.* — 2005. — V. 128. — P. 1551–1556.
8. The real impact and usefulness of video-assisted thoracoscopic surgery in the diagnosis and therapy of clinical lymphadenopathies of the mediastinum / P. P. B. Massone, C. Lequaglie, B. Mag-nani [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2003. — V. 10. — P. 1197–1202.
9. The impact of cytology on the bronchoscopic diagnosis of lung cancer / K. Wassermann, N. Gas-sanov, Z. Atray [et al.] // *J. Bronchol.* — 2004. — V. 11. — P. 154–159.
10. Diagnosis and treatment of mediastinal tumors by thoracoscopy / L. M. I. Cirino, J. R. M. de Campos, A. Fernandez [et al.] // *Chest.* — 2000. — V. 117. — P. 1787–1792.
11. *Venissac N.* Video-assisted mediastinoscopy: experience from 240 consecutive cases / N. Venissac, M. Alifano, J. Mouroux // *Ann. Thorac. Surg.* — 2003. — V. 76. — P. 208–212.
12. *Leschber G.* Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA): a method for systematic mediastinal lymphnode dissection / G. Leschber, G. Holinka, A. Linder // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2003. — V. 24. — P. 192–195.

*А.Г. Краснояружський, А.Ю. Гаврилов, А.В. Токарев*

**БІОПСІЯ ЯК ОСНОВНИЙ МЕТОД МОРФОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ І ОЦІНКИ ОПЕРАБЕЛЬНОСТІ НОВОУТВОРЕНЬ СЕРЕДОСТІННЯ У ХВОРИХ З КОМПРЕСІЙНИМ СИНДРОМОМ СЕРЕДОСТІННЯ**

Наведені результати вживання біопсії з метою морфологічної діагностики і оцінки операбельності новоутворень середостіння у 334 хворих з компресійним синдромом середостіння, що знаходилися на лікуванні в клініці Інституту з 1992 по 2007 р. Викладені показання і проти-показання, методика виконання основних методів біопсії новоутворень середостіння. Розроблено диференційований підхід до вибору методів морфологічної діагностики. Висока інформативність методів біопсії сприяє встановленню точного морфологічного діагнозу, що є необхідною умовою для вирішення питання про подальшу лікувальну тактику і оцінку прогнозу захворювання хво-рих з даною патологією.

**Ключові слова:** компресійний синдром середостіння, новоутворення середостіння, біопсія, морфологічна діагностика.

*A.G. Krasnoyaruszhsky, A.Yu. Gavrilov, A.V. Tokarev*

**BIOPSY AS THE PRIMARY METHOD OF MORPHOLOGICAL DIAGNOSIS AND ASSESSMENT OPERABILITY OF MEDIASTINAL TUMORS IN PATIENTS WITH MEDIASTINAL COMPRESSION SYNDROME**

The results of a biopsy to diagnosis and morphologic assessment operability of mediastinal tu-mors in 334 patients with mediastinal compression syndrome, treated at the clinic of the Institute from 1992 to 2007 year. Described the indications and contraindications, methods of implementa-tion the basic methods of biopsy mediastinal tumors. A differentiated approach to the choice of meth-ods morphological diagnosis. High information practices biopsy to establish the exact morpholo-gic diagnosis, which is a prerequisite for deciding on further treatment strategy and evaluating prog-nosis of patients with this pathology.

**Key words:** compression syndrome of mediastinum, mediastinal tumors, biopsy, morphological diagnosis.

*Поступила 12.11.09*

*Н.Ю. Куричѐва*

## ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМENOПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

*Харьковский национальный медицинский университет*

Методом плоидометрии изучено содержание генетического материала в ядрах клеток эндометрия у 66 больных с гиперпластическими процессами в эндометрии в перименопаузальном периоде. Полученные данные могут быть использованы в клинической практике при решении вопроса о дифференцированном подходе к выбору метода терапии в каждом конкретном случае.

**Ключевые слова:** *плоидометрия, перименопауза, гиперпластические процессы эндометрия, терапия.*

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) — наиболее частая патология слизистой оболочки матки, сопровождающаяся структурной перестройкой железистого и стромального компонентов ткани. Ведущая роль в развитии ГПЭ принадлежит избыточной эстрогенной стимуляции в сочетании с недостаточностью прогестеронового воздействия, а также нарушениям тканевой рецепции [1].

ГПЭ характеризуется разнообразием клинического течения.

По данным [2], важное значение в нарушении тканевого гомеостаза эндометриальной ткани имеет дисбаланс процессов апоптоза и пролиферации с относительным преобладанием последнего. В течение менструального цикла происходят циклические изменения эндометрия путем реконструкции межклеточного матрикса в соответствии с гормональным статусом организма [3]. Вероятно, этим можно объяснить сложность и многообразие различных сочетаний патофизиологических механизмов, лежащих в основе формирования патологии слизистой оболочки полости матки [4].

Установлено, что чувствительность слизистой оболочки матки к стероидам регулируют специфические цитоплазматические и ядерные рецепторы. Модель гормонрецепторного взаимодействия состоит из нескольких этапов. Свободные фракции половых стероидов путем диффузии поступают в гормончувствительную клетку, где взаимодействуют со специфическими лигандсвязывающими доменами рецепторов [5]. Рецептор, активированный лигандом (эстра-

диолом, прогестероном), взаимодействует со специфическими участками ДНК в промоторной зоне, ответственными за гормональный ответ, что приводит к продукции мРНК. Таким образом, гормон модулирует функциональную активность клетки. Рецепторный статус эндометрия зависит от возраста женщины и характера патологии эндометрия. В постменопаузе концентрация стероидных рецепторов снижается пропорционально длительности периода постменопаузы и в зависимости от патологии [6]. В [7] указывается на повышенное содержание эстрогеновых рецепторов при железистой гиперплазии эндометрия, постепенное их уменьшение при атипической гиперплазии эндометрия и низкое содержание при раке эндометрия.

В регуляции пролиферативной активности клеток эндометрия наряду с эстрогенами участвуют биологически активные соединения, такие как полипептидные факторы роста, метаболиты арахидоновой кислоты, цитокины, а также системы клеточного и гуморального иммунитета [8]. Своевременная дифференциальная диагностика ГПЭ будет способствовать индивидуальному подходу при определении лечебной тактики больных, в связи с чем нами применен комплекс современных методов морфологического исследования пролиферативной активности клеток эндометрия.

Целью данной работы явилось изучение клинико-морфологических вариантов ГПЭ с помощью оценки интенсивности пролиферативной активности и определения плоидности ядер клеток эндометриальной ткани

в исходном патоморфологическом материале для дифференцированного подхода к выбору тактики лечения.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 66 женщин в перименопаузальном периоде с гистологически подтвержденными ГПЭ, которые были разделены на две клинические группы. 1-ю группу составили 48 пациенток с железистой гиперплазией эндометрия (ЖГЭ); 2-ю — 18 женщин с аденоматозной гиперплазией эндометрия (АГЭ). Для сравнения обследовано 10 женщин в перименопаузе с гипопластическими процессами эндометрия, составивших контрольную группу пациенток.

При гистологической диагностике использовали критерии, рекомендованные ВОЗ, и классификацию предраковых изменений эндометрия Б.И. Железнова (нерезкая и выраженная формы ГПЭ) [9]. В соответствии с классификацией Б.И. Железнова каждая группа была разделена на две подгруппы. В 1а подгруппу вошли 29 женщин с нерезкой формой ЖГЭ; в 1б — 19 женщин с выраженной формой ЖГЭ. 2а подгруппу составили 12 пациенток с нерезкой формой АГЭ; 2б — 6 больных с выраженной формой АГЭ.

Средний возраст пациенток составил  $(47,4 \pm 1,6)$  года. Всем пациенткам проводили комплексное обследование, которое включало клинические и параклинические методы исследования (согласно приказам МЗ Украины № 620 от 29.12.03 и № 676 от 31.12.04 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги»). Подробно изучали соматический и гинекологический анамнез, перенесенные оперативные вмешательства и их последствия.

Всем женщинам производили раздельное исходное диагностическое выскабливание слизистой оболочки стенок полости матки с последующим морфологическим исследованием полученного материала ткани эндометрия. Материал фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина и заливали в парафин. Срезы толщиной 8 мкм окрашивали гематоксилин-эозином для верификации морфологического диагноза, а также по Фельгену для выявления ДНК.

Суть реакции на ДНК (реакция Фельгена) состоит в том, что специфический бесцветный индикатор, связываясь с биохимическими структурами, свойственными только ДНК, приобретает красное окрашивание. Таким образом, в данном случае фотометрируется не сама ДНК, а содержание окрашенного индикатора, количество кото-

рого прямо пропорционально содержанию ДНК. При этом, сравнивая полученную величину поглощения для клеток эндометрия со стандартом, можно получить точное количество ДНК, приходящейся на одну клетку.

Известно, что количество ДНК на клетку (с) зависит от ее пloidности: клетки с двойным (диплоидным) набором хромосом содержат ДНК в количестве 2с. Однако процессу деления клеток предшествует фаза синтеза (интерфаза), редупликации ДНК, что должно приводить к появлению клеток с количеством ДНК, равным 4с, у которых количество хромосом также в 2 раза больше. Интенсификация этого процесса (особенно при нарушениях на различных этапах митоза) сопровождается образованием полиплоидных (анеуплоидных) клеток, содержащих количество ДНК, превышающее 4с.

За единицу тканевого стандарта пloidности принимали половину среднего значения интегральной яркости ядер малых лимфоцитов в том же срезе, содержащих количество ДНК, равное 2с. Затем эти стандартные значения яркости автоматически относились в качестве знаменателя к интегральной яркости ядер клеток эндометрия, благодаря чему получали сведения об их пloidности.

О динамике пролиферативной активности клеток при ГПЭ судили по индексу интенсивности дисдифференцировки (ИИД), предложенному Г.Г. Автандиловым (1984). Этот показатель получают при анализе гистогрaмм путем деления количества анеуплоидных ядер, имеющих пloidность более 4с, на количество тетраплоидных ядер (клеток, готовых к митозу). Этот индекс может свидетельствовать об увеличении выраженности полиплоидии ядер клеток, отражающей степень дисдифференцировки пролиферирующего эндометрия.

**Результаты и их обсуждение.** При исследовании методом пloidометрии содержание генетического материала в ядрах клеток эндометрия контрольной группы женщин выяснено, что гипопластический эндометрий характеризуется самым низким уровнем показателя, который приближается к 2с (диплоидный набор хромосом). Пloidность ядер клеток эндометрия в стадии пролиферации в периоде перименопаузы не превышала 3с–3,5с.

Переход к патологии и усложнение клинической ситуации сопровождается постепенным возрастанием пролиферативного потенциала эндометриальной ткани.

В 1а подгруппе больных (29 женщин) с ЖГЭ нерезкой формы имеются единичные препараты, содержащие клетки эндометрия с тетраплоидными ядрами (клетки, готовые к делению). Рецидивирующее течение заболевания отличается увеличением количества клеток с ядрами, содержащими ДНК в количестве 4с. Их доля составляет 1/3 всего клеточного состава. Ядра эпителиоцитов при ЖГЭ находятся главным образом в пределах паратриплоидных значений и соответствуют пролиферативной активности неизмененного эндометрия. Структурные изменения слизистой оболочки стенок полости матки при этом, вероятнее всего, могут быть результатом длительного эстрогенного воздействия на нее вследствие ановуляции, особенно свойственной перименопаузальному периоду [9].

Во 2а подгруппе больных с АГЭ нерезкой формы у 8 из 12 женщин уже встречаются клетки с анеуплоидными ядрами, имеющими ploidy более 4с. Одновременно с этим выявлено прогрессирующее увеличение средних значений ИИД у половины пациенток.

При стойком и рецидивирующем процессе у больных с ЖГЭ и АГЭ нерезкой формы возникают более выраженные изменения клонального профиля клеток, свойственные легкой и умеренной дисплазии эпителиальных структур, которые находятся в пределах паратетраплоидных значений и соответствуют ранее представленным плоидометрическим характеристикам [7]. В основе формирования данных гиперпластических состояний, по-видимому, лежат многофакторные патофизиологические процессы, приводящие к более интенсивному накоплению ДНК в ядрах клеток эндометрия, вследствие которых пролиферативный процесс приобретает характер стойких органических поражений [6].

У больных с АГЭ выраженной формы (2б подгруппа) содержание генетического материала было максимальным: количество клеток с тетраплоидными и анеуплоидными ядрами составляет 100 % у всех наблюдавшихся пациенток, а ИИД имел самые высокие значения. Следует отметить, что этот уровень пролиферативной активности соответствует таковому при дисплазии тяжелой степени и раке *in situ* других органов и согласуется с данными [7].

Полученные микроспектрофотометрические данные свидетельствуют о формировании различных клонов эндометриальных

клеток при различном характере течения гиперпластического процесса в эндометрии.

Отличительной чертой пациенток 2б подгруппы с АГЭ выраженной формы является наличие ядер с ploidy в диапазоне от 4,5с до 6,5с, что указывает на достаточную близость к геному карцином [2]. Это является дополнительным аргументом в пользу принятой активной хирургической тактики в отношении данной патологии эндометрия.

Наряду с важностью своевременного и адекватного выбора между консервативным и хирургическим методами лечения не менее значимым является ответ на вопрос о необходимости гормональной терапии, ее характере и объеме. Клинико-морфологические показатели после гистологической верификации гиперплазии эндометрия в ходе данного исследования, совпадающие с данными [4], свидетельствуют о необходимости решения этой трехсторонней тактической задачи.

Контрольной группе пациенток и пациенткам 1а подгруппы с ЖГЭ, не превышающей паратриплоидных значений показателя, при ИИД не более 1, нами были назначены гормональные препараты в виде синтетических прогестинов во второй половине менструального цикла. Уже через 3 месяца после лечения нам удалось добиться положительного результата у этих больных в виде здорового пролиферативного эндометрия.

С учетом полученных данных и результатов исследования других авторов [4, 7] пациенткам с рецидивирующей формой ЖГЭ и АГЭ нерезкой формы (1а и 2а подгруппы больных), у которых плоидометрическая характеристика соответствует паратетраплоидным значениям, после выскабливания была назначена криообработка полости матки в целях максимального подавления пролиферативной активности в эндометриальной ткани. Спустя 3–6 месяцев ни у одной женщины с рецидивирующей ЖГЭ и АГЭ не было отмечено рецидива заболевания, что свидетельствует о правильной лечебной тактике.

Дифференциальный диагноз между ЖГЭ с излечением после криообработки и ЖГЭ с хорошим эффектом от гормональной терапии возможен благодаря патоморфологической оценке состояния эндометрия, полученного путем вакуум-кюретажа, в первом цикле после лечебно-диагностического выскабливания слизистой оболочки стенок полости матки у всех больных с ploidy

ядер эндометрия 2с–3с в сочетании с ИИД, равным нулю. Как уже показано, при этом вероятность выявления эндометрия со сниженной функциональной активностью или эндометрия в стадии секреции очень высока, что, в свою очередь, указывает на возможность ведения больных без гормональной терапии.

Больным 1б и 2б подгрупп с ЖГЭ и АГЭ выраженной формы и наличием ядер с пloidностью в диапазоне от 4,5с до 6,5с после выскабливания полости матки была назначена хирургическая абляция эндометрия. Данный вид терапии оправдан в связи с высокой степенью пролиферативной активности при дисплазии тяжелой степени и высокой вероятности развития рака *in situ*.

#### Выводы

Неадекватное терапевтическое воздействие на организм ведет к углублению

нарушений механизмов компенсации, лежащих в основе формирования патологии, в том числе и пролиферативных процессов в эндометрии. Индивидуальный подход при назначении лечения больным с патологией эндометрия имеет несомненную медико-биологическую целесообразность. Каждому из рассмотренных клинико-морфологических вариантов гиперпластических процессов в слизистой оболочке стенок полости матки соответствует определенный уровень пролиферативной активности ядер клеток эндометрия, что обусловлено количеством клеточного генетического материала. Поэтому использование данных пloidметрии ядер клеток в качестве диагностических критериев может способствовать прогнозированию течения заболевания и дифференцированному подходу при выборе лечебной тактики у больных с изученной патологией эндометрия.

#### Литература

1. Мгдесян К. К. Клиническое значение определения рецепторов стероидных гормонов в прогнозировании эффективности гормонотерапии гиперпластических процессов эндометрия : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. «Акушерство и гинекология» / К. К. Мгдесян. — М., 2002. — 23 с.
2. Практическая гинекология (клинические лекции) / [под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Прилепской]. — М. : МЕДпресс-информ, 2001. — 720 с.
3. Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии / Н.В. Стрижова, П.В. Сергеев, О.Н. Лысенко [и др.] // Материалы 2-го съезда Рос. ассоциации врачей акушеров и гинекологов. — М. : Academia, 1997. — С. 108–109.
4. Чернуха Г. Е. Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте (патогенез, клиника, лечение) : автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук : спец. «Акушерство и гинекология» / Г. Е. Чернуха. — М., 1999. — 40 с.
5. Тотльская И. В. Дифференцированная гормональная терапия гиперпластических процессов эндометрия у больных с метаболическим синдромом : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. «Акушерство и гинекология» / И. В. Тотльская. — М., 2002. — 21 с.
6. Антонова И. Б. Индивидуализация диагностической и лечебной тактики при гиперпластических процессах эндометрия в период перименопаузы : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. «Акушерство и гинекология» / И. Б. Антонова. — М., 1999. — 20 с.
7. Zullo F. Endometrial ablation: new tools / F. Zullo // Gynecol. Endocrinol. — 2008. — V. 24 (1). — P. 24–25.
8. Sturdee D. Management of endometrial hyperplasia / D. Sturdee // Gynecol. Endocrinol. — 2008. — V. 24 (1). — P. 52–53.
9. Endometrial hyperplasia: a review / J. L. Brun, E. Descat, B. Boubli, D. Dallay // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). — 2006. — V. 35. — P. 542–560.

#### Н.Ю. Курічова

#### ДИФЕРЕНЦІЙНИЙ ПІДХІД ДО ТЕРАПІЇ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК У ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

Методом пloidметрії вивчено вміст генетичного матеріалу у ядрах клітин ендометрія у 66 хворих з гіперпластичними процесами в ендометрії у перименопаузальному періоді. Отримані дані можуть бути використані в клінічній практиці при вирішенні питання про диференційний підхід до вибору методу терапії в кожному конкретному випадку.

**Ключові слова:** пloidметрія, перименопауза, гіперпластичні процеси ендометрія, терапія.

*N.U. Kuricheva*

**DIFFERENTIATED APPROACH TO THERAPY OF HYPERPLASTIC PROCESSES IN ENDOMETRIUM AT THE WOMEN IN PERIMENOPAUSES PERIOD**

By method ploidyometry the contents of a genetical stuff in cores of endometrial cells at 66 patients by hyperplastic processes in endometrium in perimenopause period is investigated. The received data can be used in clinical practice at the decision of question about differentiated the approach to a choice of a method of therapy in each concrete case.

**Key words:** *ploidyometry, perimenopaus, hyperplastic processes in endometrium, therapy.*

*Поступила 18.12.09*

## ТЕРАПІЯ

*А.К. Журавльова, В.М. Хворостінка, М.А. Лісова*

### СТАН ЖОВЧОВИДІЛЬНОЇ І ЖОВЧОУТВОРЮЮЧОЇ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ ПРИ ЖИРОВІЙ ДИСТРОФІЇ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

*Харківський національний медичний університет*

В огляді літератури розглянуті основні патогенетичні аспекти жирової дистрофії печінки при цукровому діабеті. Звернута увага на особливості розладу жовчоутворення та жовчовиділення, розвиток біліарної недостатності, пов'язаних з їх основними патофізіологічними процесами, які ускладнюють перебіг цукрового діабету. Поглиблене дослідження цих процесів буде сприяти удосконаленню діагностики пізніх ускладнень: захворювань гепатобіліарної системи при цукровому діабеті.

**Ключові слова:** цукровий діабет, жирова дистрофія печінки, жовчоутворення, жовчовиділення.

Поширеність цукрового діабету (ЦД) 2-го типу постійно зростає [1]. За сучасними даними, у світі зареєстровано близько 195 млн осіб із ЦД 2-го типу [2]. Серед пізніх ускладнень ЦД 2-го типу виділяють ретинопатію, нефропатію, ангіопатію кінцівок, кардіопатію, гастропатію, холецистопатію, ентеропатію та ін. [3]. Одним з найтяжчих ускладнень ЦД є жирова дистрофія печінки (ЖДП), для якої характерно тривале накопичення жиру в гепатоцитах [4]. Хронічне ураження печінки у осіб, які не зловживають алкоголем, розглядають як неалкогольний стеатогепатит, для якого характерні жирова дистрофія тканини печінки та запально-некротичні зміни її паренхіми [5, 6]. Перше місце серед причин розвитку ЖДП займає синдром інсулінорезистентності, або метаболічний синдром [7, 8]. Метаболічний синдром складається із симптомокомплексу, що включає: гіперінсулінемію, порушення толерантності до глюкози, підвищення рівня тригліцеридів, зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у сироватці крові, а також артеріальну гіпертензію [9]. Пошкодження печінки активує функцію зірчастих клітин, на їх поверхні збільшується кількість рецепторів до цитокінів, що стимулюють проліферацію і фіброгенез [10, 11]. Активовані зірчасті клітини — го-

ловні продуценти таких позаклітинних матриксних компонентів, як колаген I, III і IV типів, фібронектин, ламінін, а також матриксних металопротеїназ (ММП) — родини цинкзалежних ендопептидаз, що відіграють провідну роль у перетворенні позаклітинного матриксу [12]. Протеолітична активність ММП може бути інгібована тканинними інгібіторами металопротеїназ (ТІМП) — групою білків, що теж продукуються зірчастими клітинами. Здатність активованих зірчастих клітин до секреції як ММП, так і ТІМП визначає їх провідну роль у синтезі та руйнуванні фіброзної тканини [13].

Для діагностики ЖДП використовують клініко-лабораторні, біохімічні [14–17], імунологічні [18, 19], морфологічні [20, 21] й інструментальні методи дослідження [22].

Добре вивчені патогенетичні аспекти ЖДП, які впливають на розвиток метаболічного синдрому, порушення клітинно-гуморального імунітету, зміни стану вуглеводного, білкового, ліпідного обмінів та рівня цитокінів, активацію перекисного окиснення ліпідів, роль гомоцистеїну, порушення реологічних властивостей крові, роль металопротеїназ, що сприяє удосконаленню діагностики цього захворювання [23–25].

Численна кількість способів діагностики захворювань печінки певною мірою свід-

чить про те, що точних, надійних, простих способів діагностики на ранніх стадіях патологічного процесу не існує. У прогресуванні патологічних процесів у печінці важливу роль відіграє стан жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки.

Метою роботи є визначення літературних даних щодо стану жовчоутворюючої та жовчовидільної функцій печінки при ЦДД 2-го типу.

Відомо, що утворення жовчі здійснюється паренхіматозними елементами печінки та системою внутрішньопечінкових жовчних капілярів і протоків. Жовчовиділення здійснюється сумісною діяльністю жовчного міхура, загального жовчного протоку з їх складними нервово-рефлекторними механізмами. Жовч підсилює діяльність ферментів підшлункової залози (трипсин, амілаза) та активує ліпазу, різко знижує поверхневу напругу, емульгує жири і забезпечує цим реакцію з ліполітичним ферментом, впливає на перетравлення білків, жирів і вуглеводів. Печінка є одним із основних регуляторів рівня глюкози у крові. У печінці вуглеводи перетворюються на глікоген, який відкладається в гепатоцитах та править за резерв вуглеводів в організмі [26, 27].

У прогресуванні патологічних процесів у печінці важлива роль відводиться стану жовчоутворюючої та жовчовидільної функцій печінки [28].

Відомо, що печінка регулює рівень жовчних кислот у сироватці крові, бере участь у ентеропечінковій циркуляції жовчних кислот, в їх реабсорбції, кон'югації та секреції у просвіт жовчних капілярів. За звичайних умов печінка синтезує 10–15 % загальної кількості жовчних кислот, їх пул в організмі у 5–10 разів більше від добового синтезу і становить 4–5 г. Жовчні кислоти, введені екзогенно, дуже швидко (до 90 %) виділяються у жовч. Чим більша їхня концентрація у крові, тим більша інтенсивність їх поглинання у печінці [29].

Жовчні кислоти впливають на синтез холестерину в печінці, інгібують його і забезпечують інтенсивність всмоктування екзо- й ендогенного холестерину, який окислюється у жовчні кислоти. Таким чином виводиться до 80 % загального пулу холестерину. Чим вище рівень жовчних кислот, тим більше холестерину всмоктується у порталну систему і, відповідно, тим менше буде його концентрація у жовчі, внаслідок чого зменшуються її літогенні властивості [30].

Окиснення холестерину здійснюється у гепатоцитах (гладкому ендоплазматичному ретикулумі) за участю цитохрому P-450 та НАДФ·Н-цитохром-P-450-редуктази під контролем 7- $\alpha$ -гідроксилази. Активність цього ферменту регулюється кількістю адсорбованих у кишечнику жовчних кислот, але не холестерином [31]. Доведено, що основним субстратом для утворення жовчних кислот є холестерин ліпопротеїдів низької щільності, а також холестерин хіломікронів, який утворюється при трансформації хіломікронів у ліпопротеїди дуже низької щільності [32].

Виділяють «кислотозалежну» та «кислотонезалежну» фракції жовчі. Перша пов'язана із синтезом та активним транспортом жовчних кислот у гепатоцитах. Об'єм жовчі, яка утворюється при цьому, знаходиться у прямій залежності від концентрації жовчних кислот і зумовлений осмотичним ефектом аніонів жовчних кислот [33].

Внаслідок регуляції постійного об'єму води та бікарбонатів незалежно від секреції жовчних кислот у інтерлобулярних протоках склад жовчі значно змінюється. Ця фракція жовчі («кислотозалежна») регулюється активним транспортом  $\text{Na}^+$ , її фізіологічна роль полягає у розбавленні та виділенні «кислотонезалежної» фракції [34].

В жовчних протоках проходять процеси подальшого формування жовчі, тому що у них утворюється багата бікарбонатами і хлоридами рідина. Цей процес знаходиться під контролем секретину (80 %) та інших гастроінтестинальних гормонів. Об'єм води, яка секретується у протоках, більшою мірою залежить від активного транспорту бікарбонатів [35].

Процес жовчоутворення пов'язують із секрецією ліпідів у вигляді холестеринфосфоліпідних везикул, за допомогою яких відбувається контакт між внутрішньоклітинними органелами. Останні формуються в основному при участі комплексу Гольджі, а також гладкого ендоплазматичного ретикулуму. Везикули, відокремившись із поверхні мембран гепатоцитів, пересуваються до лізосом або до мембран каналців, де вони проникають через мембрану шляхом екзоцитозу, що є основною транспортною формою ліпідів, як у середині гепатоциту, так і із гепатоциту у каналці [36].

Транспорт жовчних кислот у гепатоцитах включає проникнення через синусоїдальні мембрани, мембрани каналців і переміщення у самому гепатоциті. Механізм

переміщення жовчних кислот у середині гепатоцитів у напрямку каналців залишається не до кінця визначеним. Припускають, що у внутрішньоклітинній везикулярний транспорт втягнені гладкий ендоплазматичний ретикулум, комплекс Гольджі, ендосомальні везикули.

Можна також висунути гіпотезу, що прості мономолекулярні жовчні кислоти можуть бути пов'язані протеїновим цитозолем, а потім транспортовані шляхом дифузії через мембрану каналців. Більша частина жовчних кислот захоплюється апаратом Гольджі, направляється у везикули за участю мікротубул, а потім секретується у каналці шляхом екзоцитозу [37].

Транспортні системи, що зумовлюють іонні та електричний градієнти на поверхні мембрани ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ,  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Na}^+/\text{Ca}_2^+$ ), є основою механізму, який сприяє секреції жовчі. Особливість переміщення жовчних кислот із крові в гепатоцит через синусоїдальну мембрану полягає у подоланні високого градієнта концентрації та електричного потенціалу, що здійснюється трьома шляхами. Перший —  $\text{Na}^+$ -залежний процес.  $\text{Na}^+$  — градієнт, який регулюється  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазою мембрани гепатоциту, забезпечує енергетичний транспорт кон'югованих жовчних кислот (таурохолатів). Другий —  $\text{Na}^+$ -незалежний транспорт жовчних кислот — доповнює перший і пов'язаний з  $\text{HCO}_3^-$ . Цей шлях здійснюється проникненням у гепатоцит холатів та органічних іонів. Третій — переміщення у гепатоциті шляхом дифузії — характерний для гідрофобних жовчних кислот (урсодезоксихолева) та інших некон'югованих жовчних кислот [38]. Таким шляхом транспортуються триоксиліровані та тауринкон'юговані діоксиліровані жовчні кислоти. Ліпофільні некон'юговані жовчні кислоти переміщуються через мембрану тільки у сполученні з білком — глікопротеїном, який у складі лізосом здійснює транспортну функцію [39].

Швидкість секреції жовчних кислот певною мірою пов'язана з особливістю побудови самої мембрани каналців, багатої сфінгомієліном і холестерином, що зумовлює труднощі при переміщенні у каналці жовчних кислот. Жовчні кислоти секретуються у жовч каналців у вигляді мономірних сполук, які й визначають секрецію холестерину та фосфоліпідів у моноламельарні везикули [40]. Міцели і везикули поступають у жовчний міхур, де внаслідок абсорбції води концентрація ліпідів збільшується, що приво-

дить до певних фізико-хімічних змін у порожнині жовчного міхура. При задовільному функціональному стані жовчного міхура внаслідок його скорочень всі агломеровані везикули та міцели з током жовчі поступають у дванадцятипалу кишку [41].

Таким чином, унаслідок фундаментальних досліджень у галузі біохімії клітини стало можливим визначення механізму транспорту холестерину у клітину у складі ліпопротеїдів низької щільності за допомогою рецептороопосередкованого ендозитозу, виділення холестерин-фосфоліпідних везикул у якості основних транспортних форм, що поглиблює уявлення про процеси утворення та секреції жовчі [42].

Доведено, що при хронічних дифузних захворюваннях печінки концентрація холевої та тауродезоксихолевої кислот збільшується, що може бути пов'язано з захисною функцією печінки. Однак надлишкове надходження до гепатоциту діоксихолавної та літохолевої кислот може сприяти хронізації хвороби [43].

Встановлено, що біліарна недостатність характерна для багатьох захворювань печінки. Під біліарною недостатністю мають на увазі зменшення кількості жовчі, жовчних кислот та інших факторів сольобілізації, які надходять у порожнину кишечника за одну годину після введення подразнювача (стимулювання секреції) у ході хромотографічного дуоденального зондування. В основі цього поняття лежать зміни якісного складу жовчі, зниження дебіту основних компонентів, що викликає змінення пулу жовчних кислот і порушення їхньої ентеро-гепатичної циркуляції, що, у свою чергу, зумовлює клінічну картину біліарної недостатності. Таким чином, біліарну недостатність доцільно віднести до основного патологічного процесу, який ускладнює перебіг основного захворювання печінки [43].

При дослідженні жовчотворюючої функції печінки у хворих на хронічні гепатити та цироз печінки визначено порушення біохімічних властивостей жовчі, що проявлялось достовірними змінами вмісту білірубину, холестерину, суми жовчних кислот, ліпідного комплексу у міхуровій та печінковій порціях жовчі [44]. Дані [45] підтверджують, що на основі експериментальних і клінічних досліджень встановлені етіологічні та патогенетичні аспекти хронічних гепатитів і цирозів печінки, визначені діагностичні критерії та схеми лікування цих захворювань.

Велике значення в діагностиці хронічних дифузних захворювань печінки відводиться дослідженням стану жовчоутворюючої та жовчовидільної функцій печінки. Встановлено, що жовчоутворення та жовчовиділення здійснюється під контролем гіпоталамічних центрів, біологічно активних речовин та залежить від функціонального стану гепатоцитів. Біологічно активними речовинами є жовчні кислоти, які впливають на стабілізацію колоїдного стану ліпідних речовин жовчі, активацію мембранних структур, а також на стан нейрогуморальних факторів, активність гастроінтестинальних гормонів, залоз внутрішньої секреції та органів травлення. Але в літературі

є інформація лише про особливості жовчоутворення і жовчовиділення при хронічних запальних захворюваннях печінки. Майже не з'ясовані функціональні зміни стану жовчоутворюючої і жовчовидільної функцій печінки та форми їхньої маніфестації, а також біохімічні властивості жовчі при ураженнях печінки у хворих на ЦД 2-го типу.

### Висновки

Поглиблене дослідження стану жовчоутворення і жовчовиділення при жировій дистрофії печінки у хворих на цукровий діабет 2-го типу є актуальним і сприятиме подальшому удосконаленню діагностики та лікування цих хворих.

### Література

1. Боднар П. М. Актуальні питання діагностики та лікування цукрового діабету / П. М. Боднар, Г. П. Михальчишин // Мистецтво лікування. — 2003. — № 1. — С. 51–55.
2. Гайдаєв Н. О. Стан ендокринологічної служби України та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокриною патологією / Н. О. Гайдаєв // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2006. — № 2 (14). — С. 9–14.
3. Zimmer P. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the World: a realistic view / P. Zimmer, J. Shaw, G. Alberti // *Diabetic Medicine*. — 2003. — V. 9 (20). — P. 693–702.
4. Буеверов А. О. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита / А. О. Буеверов, М. В. Маевская // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. — 2003. — № 3. — С. 2–7.
5. Богомолов П. О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит / П. О. Богомолов, Ю. О. Шульпекова // *Болезни печени и желчных путей* [под ред. В. Т. Ивашкина]. — [2-е изд.]. — М.: М-Вест, 2005. — С. 205–216.
6. Фадеенко Г. Д. Факторы транскрипции и молекулярного стеатоза печени / Г. Д. Фадеенко, Н. А. Кравченко // *Украинский терапевтический журнал*. — 2005. — № 1. — С. 100–106.
7. Бабак О. Я. Роль инсулинорезистентности в развитии стеатогепатита / О. Я. Бабак, Н. А. Кравченко, С. В. Виноградова // *Украинский терапевтический журнал*. — 2007. — № 3. — С. 98–106.
8. Хухліна О. С. Роль інсулінорезистентності у патогенезі жирової дистрофії печінки / О. С. Хухліна // *Сучасна гастроентерологія*. — 2007. — № 3 (35). — С. 78–84.
9. Хухліна О. С. Особливості патоморфологічних та метаболічних параметрів фіброзу печінки у хворих на алкогольну та неалкогольну жирову хворобу печінки / О. С. Хухліна // *Сучасна гастроентерологія*. — 2005. — № 5 (25). — С. 34–40.
10. Kaplowitz N. Mechanisms of liver cell injury / N. Kaplowitz // *J. Hepatol.* — 2000. — № 32, suppl. 1. — P. 39–47.
11. Prediction of liver fibrosis in patients with features of the metabolic syndrome regardless of alcohol consumption / F. Laine, C. Bendavid, R. Moirand [et al.] // *Hepatology*. — 2004. — V. 39. — P. 1639–1646.
12. Structural properties of matrix metalloproteinases / W. Bode, C. Fernandez-Catalan, H. Tschesche [et al.] // *Cell. Mol. Life Sci.* — 1999. — V. 55. — P. 639–652.
13. Divergent effects of tissue inhibitor of metalloproteinase-1, 2 or 3 overexpression on rat vascular smooth muscle cell invasion, proliferation and death in vitro. TIMP-3 promotes apoptosis / A. H. Baker, A. V. Zaltsman, S. I. George [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1998. — V. 101. — P. 1478–1487.
14. Богомолов П. О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит / П. О. Богомолов, О. Ю. Шульпекова // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. — 2004. — № 3. — С. 20–27.
15. Kelleher T. B. Noninvasive assessment of liver fibrosis / T. B. Kelleher, N. Afdhal // *Clinics in Liver Disease*. — 2005. — V. 9, № 4. — P. 667–683.
16. Steatohepatitis (NASH and ASH) / ed. by U. Leuschner, O. F. W. James, H. Dancygier. — Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001. — 374 p.
17. Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease / H. Sakugawa, T. Nakajoshi, K. Kobashigawa [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — V. 11. — P. 255–259.

18. *Gershwin M. E.* Liver immunology: principles and practice. Alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease / M. E. Gershwin, J. M. Vierling, M. Manns. — Totowa, New Jersey, 2007. — P. IV. — P. 309–349.
19. A genomic and proteomic study of the spectrum of nonalcoholic fatty liver disease / Z. M. Yonossi, A. Baranova, K. Ziegler [et al.] // *Hepatology*. — 2005. — V. 42, № 3. — P. 665–674.
20. *Brunt E. M.* Pathological features of NASH / E. M. Brunt, D. G. Tiniakos // *Front Biosci*. — 2005. — V. 1, № 4. — P. 1475–1484.
21. *Vu A. S.* Nonalcoholic fatty liver disease / A. S. Vu, E. B. Keffe // *Rev. Gastroenterol. Disord.* — 2002. — V. 132. — P. 493–505.
22. *Ткач С. М.* Современные подходы к диагностике и лечению стеатогепатитов / С. М. Ткач // *Сучасна гастроентерологія*. — 2007. — № 6 (38). — С. 25–29.
23. *Богомолов П. О.* Многофакторный генез жировой болезни печени / П. О. Богомолов, А. О. Буевров // *Гепатол. форум*. — 2006. — № 3. — С. 4–10.
24. *Хворостінка В. М.* Вплив жирової дистрофії печінки в поєднанні з метаболічним синдромом на особливості перебігу цукрового діабету / В. М. Хворостінка, А. В. Власенко // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2007. — № 5 (11). — С. 65–70.
25. *Хворостінка В. М.* Патогенетичні аспекти уражень печінки у хворих на цукровий діабет / В. М. Хворостінка, Т. А. Моїсеєнко // *Врачебная практика*. — 2002. — № 3. — С. 61–65.
26. *Блюгер А. Ф.* Практическая гематология / А. Ф. Блюгер, И. Н. Новицкая. — Рига : Звайнгезна, 1984. — 405 с.
27. Секретація жовчі та її основних компонентів під дією стадолу та доларгіну / Є. М. Решетник, О. М. Долгова, С. П. Весельський [та ін.] // *Збірник наук. праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика*. — К., 2000. — С. 484–489 (1–5).
28. *Синельник О. Д.* Функциональные и морфологические изменения в изолированной печени под воздействием препаратов желчных кислот / О. Д. Синельник, Н. А. Карпезо // *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, проктологии*. — 1998. — Т. 18, № 5. — С. 193.
29. *Клінічна гастроентерологія* / [Н. В. Харченко, Г. А. Анохіна, Н. Д. Опанасенко та ін.]; за ред. Н. В. Харченко. — К. : Здоров'я, 2000. — 448 с.
30. *Терапевтическая гастроэнтерология* / [В. Н. Хворостинка, Н. Н. Яблучанский, С. Н. Ганчук, Л. М. Пасишвили]; под ред. В. Н. Хворостинки. — Харьков : Основа, 1999. — 368 с.
31. *Иванченкова Р. А.* Некоторые аспекты желчеобразования / Р. А. Иванченкова // *Клин. медицина*. — 1999. — № 7. — С. 18–21.
32. *Дегтярева И. И.* Заболевания органов пищеварения / И. И. Дегтярева. — К. : Демос, 1999. — 312 с.
33. Hepatic sinusoidal endothelial cells can store and metabolize serum immunoglobulin / S. Jwamura, H. Enzan, T. Saibara [et al.] // *Hepatology*. — 1995. — V. 22, № 5. — P. 1456–1461.
34. *Roberts L. R.* Effector proteases in bile salt-induced hepatocyte apoptosis / L. R. Roberts, S. F. Bronk, G. I. Gores // *Bile Acid in Hepatobiliary Diseases*. — 1997. — P. 265–271.
35. *Sass W.* Ursodeoxycholic acid — effective drugs for treatment cholestatic diseases of liver and viral hepatitis C / W. Sass // *Сучасна гастроентерологія і гепатологія*. — 2000. — № 1. — С. 69–71.
36. *Reyes H.* Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy / H. Reyes, J. Sjovald // *Ann. Med.* — 2000. — V. 32, № 2. — P. 94–106.
37. *Патофизиология органов пищеварения*. — М. : Медицина, 1997. — С. 165–197.
38. *Подымова С. Д.* Болезни печени : руководство для врачей / С. Д. Подымова. — [3-е изд.]. — М. : Медицина, 1998. — 704 с.
39. *Шерлок Ш.* Заболевания печени и желчных путей : практич. руководство / Ш. Шерлок, Дж. Дули; пер. с англ.; под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухиной. — М. : Ботер Медицина, 1999. — 864 с.
40. *Громашевська Л. Л.* Питання біохімічних досліджень при хронічному гепатиті С / Л. Л. Громашевська // *Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика*. — К., 2000. — С. 53–56.
41. *Минушкин О. Н.* Дисфункциональные расстройства билиарного тракта: патофизиология, диагностика и лечебные подходы / О. Н. Минушкин. — М., 2004. — 23 с.
42. *Минушкин О. Н.* Билиарно-печеночная дисфункция. Понятия, классификации, диагностика, лечебные подходы и место Одестона в лечении / О. Н. Минушкин. — М., 2006. — 28 с.
43. *Яковенко Э. П.* Хронические заболевания внепеченочных желчевыводящих путей : метод. пособие для врачей / Э. П. Яковенко, П. Я. Григорьев // *Диагностика и лечение*. — М., 2000. — 18 с.
44. *Закут В. Р.* Состояние желчевыделения и биохимические свойства желчи при хронических гепатитах и циррозах печени / В. Р. Закут // *Эксперим. і клін. медицина*. — 2000. — № 4. — С. 55–58.
45. *Бабак О. Я.* Хронические гепатиты / О. Я. Бабак. — К. : Блиц-Информ, 1999. — 208 с.

*А.К. Журавлёва, В.Н. Хворостинка, М.А. Лесова*

**СОСТОЯНИЕ ЖЕЛЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ И ЖЕЛЧЕОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ЖИРОВОЙ ДИСТРОФИИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА**

В обзоре литературы рассмотрены основные патогенетические аспекты жировой дистрофии печени при сахарном диабете. Обращено внимание на особенности нарушения желчеобразования и желчевыделения, развитие билиарной недостаточности, связанных с их основными патофизиологическими процессами, которые осложняют течение сахарного диабета. Углубленное исследование этих процессов будет способствовать усовершенствованию диагностики поздних осложнений: заболеваний гепатобилиарной системы при сахарном диабете.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, жировая дистрофия печени, желчеобразование, желчевыделение.

*A.K. Zhuravlyova, V.M. Khvorostinka, M.A. Lisova*

**STATE OF BILE GENESIS AND BILE EXCRETION FUNCTIONS OF LIVER IN FATTY LIVER DISEASE AT PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

The main pathogenetic aspects of fatty liver disease in diabetes mellitus were examined in a review. It was concerned on the peculiarities of bile genesis and bile excretion disturbances, biliary insufficiency developments, which are determined by their main pathophysiologic processes, which complicate diabetes mellitus course. Deeper investigation of these processes will favour improving of later complications diagnosis: diseases of hepatobiliary system in diabetes mellitus.

**Key words:** diabetes mellitus, fatty liver disease, bile genesis, bile excretion.

*Поступила 24.12.09*

*Л.В. Журавльова, Л.Р. Боброннікова*

## ВПЛИВ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ НА ПОКАЗНИКИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

*Харківський національний медичний університет*

Показано, що особливості змін центральної гемодинаміки у хворих з гіпертонічною хворобою у поєднанні з хронічним холециститом визначаються діастолічною дисфункцією та превалюванням концентричної гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. Гемодинамічні порушення відбуваються на тлі метаболічних розладів, що впливає на дестабілізацію скорочувального апарату гладеньких м'язів судин та кардіоміоцитів. У стратегії лікування хворих з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби і хронічного холецистити слід враховувати особливості формування структурно-функціональних змін міокарда, що дозволить підійти до індивідуалізації корекції метаболічно зумовлених порушень серцевої гемодинаміки.

**Ключові слова:** *хронічний холецистит, гіпертонічна хвороба, гемодинаміка, поєднаний перебіг, метаболізм.*

Відповідно до сучасних концепцій розвитку гіпертонічної хвороби (ГХ) і хронічного холецистити (ХХ), патогенез цих захворювань нерозривно пов'язаний з порушеннями регуляторного впливу інтегративних систем організму, у результаті чого розвиваються функціональні і стійкі морфологічні зміни серцево-судинної та гепатобіліарної систем. Питання щодо механізмів прогресування поєданого перебігу ХХ і ГХ залишаються недостатньо вивченими [1–3]. Розвиток первинної артеріальної гіпертензії зумовлений складною взаємодією гемодинамічних, нейрогуморальних, метаболічних та інших факторів [4, 5]. Результати досліджень останніх років свідчать, що на виникнення і прогресування структурно-функціональної перебудови міокарда впливають, насамперед, гемодинамічні фактори, між тим як вплив негемодинамічних факторів, а саме: метаболічних розладів, більшою мірою зумовлює особливості геометричного ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ), що впливає на перебіг захворювання і визначає актуальність проблеми.

Мета дослідження — вивчити вплив метаболічних порушень на показники центральної гемодинаміки у хворих на хронічний холецистит у поєднанні з гіпертонічною хворобою.

**Матеріал і методи.** У дослідження залучено 345 пацієнтів з ізольованими (ІКВ) і поєднаними клінічними варіантами (ПКВ) ГХ II стадії і безкам'яного ХХ у стадії загострення або нестійкої ремісії. В процесі до-

слідження всі пацієнти були розподілені на групи: 1-ша — 80 хворих на ГХ II стадії та II ступеня у поєднанні з ХХ; 2-га — 60 хворих на ГХ II стадії; 3-тя — 205 хворих на ХХ. Середній вік хворих становив  $(41,0 \pm 4,6)$  року. Тривалість захворювання на ХХ склала від 5 до 10 років, а на ГХ — від 2 до 10 років. У контрольну групу ввійшли 30 чоловік, максимально порівнянних за віком і статтю з обстеженими хворими. Стандартне клінічне обстеження включало збір скарг, анамнезу життя і хвороби, об'єктивне обстеження, визначення трофологічного статусу за індексом маси тіла (ІМТ) відповідно до рекомендацій ВООЗ (1998): при ІМТ  $18,5-24,9$  кг/м<sup>2</sup> масу тіла розцінювали як нормальну, а у межах від  $25,0$  до  $29,9$  кг/м<sup>2</sup> — надлишкову. Ожиріння I ступеня визначали, якщо ІМТ дорівнював  $30,0-34,9$  кг/м<sup>2</sup>, ожиріння II ступеня — при ІМТ у межах  $35,0-39,9$  кг/м<sup>2</sup>, ожиріння III ступеня — при ІМТ більше  $40,0$  кг/м<sup>2</sup>. Наявність метаболічного синдрому визначали за критеріями Експертної комісії національної освітньої програми Adult Treatment Panel (АТР, США, 2001) [6]. При постановці діагнозу ХХ користувалися МКХ-Х (1998), уніфікованою клініко-статистичною класифікацією хвороб органів травлення (2004). Діагноз ГХ встановлювали згідно з класифікацією ВООЗ/МТАГ (1993, 1996), Європейської асоціації кардіологів (2003) та рекомендаціями Української асоціації кардіологів (Є.П. Свіценко, В.М. Коваленко, 2008) [7, 8].

Реєстрацію електрофізіологічних параметрів серця проводили у 12 стандартних відведеннях ЕКГ на апараті ЕК1Т-03М2 (Росія). ЕКГ-моніторинг проводили за методикою Холтера на апараті «Кардіотехніка-4000» (Росія). Добове моніторування артеріального тиску (АТ) здійснювали на апараті АВРМ-04 «Meditech» (Угорщина) осцилометричним способом за стандартним протоколом. Морфофункціональний стан міокарда вивчали методом ехокардіографічного дослідження (апарат «Аloka SSD-280 LS», Японія) з використанням датчика 3,5 МГц за стандартною методикою (ASE, 2005). Вимірювали діаметр аорти (ДА) та лівого передсердя (ЛП), кінцевий систолічний (КСО) і кінцевий діастолічний об'єми (КДО), ударний об'єм (УО), хвилинний об'єм (ХО), серцевий індекс (СІ), фракцію викиду (ФВ), швидкість циркулярного скорочення волокон міокарда (VCF), кінцевий систолічний (КСР) і кінцевий діастолічний розміри (КДР) ЛПШ, товщину задньої стінки ЛПШ у діастолу (ТЗСЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШП), масу міокарда ЛПШ (ММЛШ), індекс маси міокарда ЛПШ (ІММЛШ), відносну товщину стінки ЛПШ (ВТСЛШ), ступінь скорочення передньозаднього розміру в систолу ( $\Delta S$ ). Малу міокарда ЛПШ розраховували за методикою R. Devereux, N. Reichek (1995) [9–13]. Індекс маси міокарда ЛПШ розраховано за формулою  $ІММЛШ = ММЛШ / S$ , де S — площа поверхні тіла. Для оцінки діастолічної функції ЛПШ у всіх хворих вивчали трансмітральний кровотік методом імпульсної доплер-ехокардіографії за стандартною методикою. Оцінювали параметри: максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення (Е); максимальну швидкість передсердної систоли (А); співвідношення Е/А; час ізовольмічного розслаблення (IVRT) і час уповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення (DT). У залежності від змін показників мітрального кровотоку виділяли декілька варіантів: гіпертрофічний — зменшення нижче вікової норми Е/А, і/або подовження DT, і/або подовження IVRT; рестриктивний — різке переважання Е над А, співвідношення Е/А вище вікової норми і/або укорочення DT, і/або укорочення IVRT; псевдонормальний кровотік — при нормальних значеннях Е/А, DT, IVRT [14]. При визначенні типів геометрії ЛПШ класифікували їх за R.V. Devereux (1995) [9].

Стан ліпідного обміну оцінювали за вмістом загального холестерину (ХС), три-

гліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) з використанням наборів реактивів фірми «Human» (Німеччина) [4].

Одержані результати обробляли статистично.

**Результати та їх обговорення.** Встановлено, що поєднаний перебіг ГХ і ХХ супроводжувався наявністю у переважній більшості хворих астеновегетативних скарг (97,5 %) та проявів метаболічного синдрому, що виражалось у 61,3 % пацієнтів підвищенням маси тіла, в тому числі у 50,0 % — ожирінням, переважно І ступеня, яке спостерігалось у 2,3 рази частіше, ніж у хворих з ІКВ ГХ ( $p < 0,001$ ), та у 2 рази частіше, ніж при ІКВ ХХ ( $p < 0,001$ ). Очікуваним у хворих з надлишковою масою тіла при ПКВ були порушення ліпідного спектра крові ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ), що характеризувались збільшенням відносно показника у хворих з ІКВ ГХ рівня загального ХС у сироватці крові в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) та ТГ — у 2,1 рази ( $p < 0,05$ ), збільшенням концентрації ХС ЛПНЩ — в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) при зменшенні рівня ХС ЛПВЩ в 1,6 рази ( $p < 0,05$ ). При цьому підвищення їх концентрації прямо залежало від тривалості ГХ ( $r_{xy} = 0,64$ ;  $p < 0,001$ ), що свідчить про ризик прогресування атеросклеротичного процесу та цілком відповідає основним концептуальним положенням щодо впливу дисліпідемії на прогресування ГХ [4, 15, 16]. Результати дослідження вмісту  $\beta$ -ЛП дозволило дійти висновку, що дисліпідемія більше ніж у половини пацієнтів з ПКВ була зумовлена змінами транспорту ХС, на що вказує  $\beta$ -ліпопротеїнемія і пряма кореляція між вмістом ХС та  $\beta$ -ЛП ( $r = 0,78$ ;  $p < 0,05$ ).

При добовому моніторуванні АТ у пацієнтів з ПКВ, на відміну від пацієнтів з ІКВ ГХ, встановлено переважання патологічних варіантів циркадіанної варіабельності АТ — 57,5 % ( $p < 0,05$ ). Особливо характерним був добовий ритм за варіантом «non-dippers», який спостерігався у 2,4 рази частіше, ніж при ІКВ ГХ ( $p < 0,05$ ). При цьому індекс часу гіпертензії у пацієнтів з ПКВ був на 15,5 % вище (78,8 %), ніж при ІКВ ГХ (63,3 %). Слід відмітити, що ступінь зниження нічного рівня систолічного артеріального тиску (САТ) асоціювався з ІМТ ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ), порушенням режиму харчування ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,05$ ) та нервовим перенапруженням ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ), що є доказом негативного впливу цих факторів ризи-

ку на добову динаміку АТ, а прямий кореляційний зв'язок між САТ та частотою холестикокардіального синдрому ( $r_{XY}=0,56$ ;  $p<0,01$ ) вказує на взаємозумовленість цих клінічних проявів. Несприятливим предиктором подальшого прогресування ГХ у хворих на ХХ та ризику кардіоваскулярних ускладнень було зростання частоти серцевих скорочень (ЧСС) до  $(79,0\pm 1,9)$  у хвилину) у порівнянні з показником пацієнтів з ІКВ ГХ —  $(67,0\pm 2,2)$  у хвилину.

Гемодинамічні показники серцево-судинної системи у хворих з ІКВ ХХ не відрізнялися від контрольних. У пацієнтів з ІКВ ГХ спостерігалось підвищення САТ на  $47,0\%$  —  $(171,6\pm 5,5)$  мм рт. ст., діастолічного АТ (ДАТ) — на  $27,7\%$  —  $(109,6\pm 4,2)$  мм рт. ст. У хворих на ПКВ ГХ зростання АТ суттєво не відрізнялося від такого у пацієнтів з ІКВ: САТ збільшився на  $51,7\%$  і дорівнював  $(176,3\pm 6,1)$  мм рт. ст., ДАТ — на  $28,5\%$  —  $(110,4\pm 3,6)$  мм рт. ст.

При вивченні геометричних параметрів серця у хворих на ІКВ ХХ достовірних змін ехокардіографічних показників у порівнянні з контролем не виявлено. Як і очікувалось, у хворих з ПКВ гіпертонічна хвороба супроводжувалась зміною структурно-геометричних характеристик серця: збільшенням об'ємних параметрів, зокрема, КСО ЛШ — в 1,6 раза ( $p<0,001$ ), КДО ЛШ — в 1,3 раза ( $p<0,001$ ), а також ЛП ( $p<0,01$ ), КДР ЛШ ( $p<0,001$ ), КСР ЛШ ( $p<0,001$ ) у порівнянні з показниками групи контролю (табл. 1).

При подальшому аналізі структурно-функціональних параметрів серця зростання ХО ( $p<0,001$ ) і УО ( $p<0,001$ ), що супроводжувалось тахікардією ( $r=0,91$ ;  $p<0,05$ ), поряд зі зниженням ФВ ( $p<0,001$ ),  $V_{CF}$  ЛШ ( $p<0,05$ ) та  $\Delta S$  ЛШ ( $p<0,001$ ), табл. 2.

Зростання у пацієнтів з ПКВ у 1,6 раза ММЛШ ( $p<0,001$ ) і ІММЛШ ( $p<0,001$ ), в 1,3 раза — ТМШП ( $p<0,001$ ) та коефіцієнта ВТСЛШ ( $p<0,01$ ) відносно показників контролю переконливо свідчить про прогресування змін центральної гемодинаміки з розвитком гіпертрофії ЛШ, тобто при ГХ у поєднанні з ХХ формуються передумови ремоделювання міокарда ЛШ.

Встановлені зміни, дійсно, свідчать на користь зниження насосної функції і скоротливості міокарда та пояснюються погіршенням його біомеханіки. Це підтверджується зворотним взаємозв'язком між  $V_{CF}$  і ХО ( $r_{XY}=-0,67$ ;  $p<0,05$ ). У цілому одержані дані свідчать про порушення діастолічної функції міокарда, що передуює розладам насосної функції міокарда. Зниження коефіцієнта відношення діаметра аорти до діаметра лівого передсердя свідчило про підвищення тиску наповнення, збільшення лівих відділів серця та зниження функції ЛШ ( $p<0,05$ ). Встановлений у хворих з ПКВ прямий кореляційний зв'язок між рівнем у сироватці крові ХС ЛПНЩ і КДО ( $r_{XY}=0,52$ ;  $p<0,001$ ), УО ( $r_{XY}=0,62$ ;  $p<0,001$ ) та зворотний — між рівнем ХС ЛПНЩ та ФВ ( $r_{XY}=-0,54$ ;  $p<0,001$ ) свідчить про негативний вплив дисліпідемії на структурно-функціональні показники міокарда ЛШ та ризик прогресування атерогенезу. Причому ТМШП у діастолу залежала від концентрації ТГ у сироватці крові ( $r_{XY}=0,42$ ;  $p<0,05$ ), з надлишковою їх концентрацією асоціювалось і зростання коефіцієнта ВТСЛШ ( $r_{XY}=0,46$ ;  $p<0,05$ ).

Вивчення параметрів діастолічного трансмітрального спектра дозволило підтвердити зміни трансмітрального кровотоку (табл. 3). Як свідчать наведені у таблиці

Таблиця 1. Ехокардіографічні параметри серця у обстежених хворих

Функціональні параметри серця	Контрольна група (n=30)	Група хворих		
		1-ша (n=80)	2-га (n=60)	3-тя (n=205)
ДА в діастолу, см	$3,22\pm 0,06$	$3,04\pm 0,03^{\#}$	$3,06\pm 0,05^{\#}$	$3,19\pm 0,05$
ЛШ, см	$2,71\pm 0,09$	$3,52\pm 0,07^{\#1}$	$3,68\pm 0,07^{\#1}$	$2,79\pm 0,10$
КДО, см <sup>3</sup>	$129,00\pm 1,14$	$167,30\pm 1,18^{\#2}$	$158,20\pm 1,09^{\#2*2}$	$131,00\pm 1,14^*$
КСО, см <sup>3</sup>	$47,4\pm 0,3$	$76,4\pm 0,8^{\#2}$	$70,2\pm 0,5^{\#2*2*1}$	$46,3\pm 0,2^{\#2}$
КДР, см	$4,64\pm 0,03$	$6,03\pm 0,09^{\#2}$	$5,40\pm 0,08^{\#2}$	$4,62\pm 0,06$
КСР, см	$3,25\pm 0,02$	$4,17\pm 0,03^{\#2}$	$3,80\pm 0,04^{\#2}$	$3,20\pm 0,02^{\#2}$
СІ	$3,11\pm 0,02$	$3,69\pm 0,04^{\#}$	$3,50\pm 0,03^{\#}$	$3,10\pm 0,02$
ТМШП у діастолу, см	$0,90\pm 0,03$	$1,21\pm 0,02^{\#2}$	$1,18\pm 0,03^{\#2}$	$0,90\pm 0,03^{\#2}$
ТЗСЛШ у діастолу, см	$0,95\pm 0,02$	$1,28\pm 0,04^{\#2}$	$1,24\pm 0,03^{\#2}$	$0,96\pm 0,02^{\#2}$

Примітка. Достовірна різниця при порівнянні:  $^{\#}$   $p<0,05$ ;  $^{\#1}$   $p<0,01$ ;  $^{\#2}$   $p<0,001$  з контролем;  $^*$   $p<0,05$ ;  $^{*1}$   $p<0,01$ ;  $^{*2}$   $p<0,001$  з показником хворих 1-ї групи.

Таблиця 2. Характеристика морфофункціонального стану міокарда у обстежених хворих за даними ехокардіографії

Показник	Контрольна група (n=30)	Група хворих		
		1-ша (n=80)	2-га (n=60)	3-тя (n=205)
УО, см <sup>3</sup>	75,40±1,36	96,60±0,76 <sup>#2</sup>	94,80±0,69 <sup>#2</sup>	78,90±1,38 <sup>*2</sup>
ФВ, %	65,30±0,82	56,90±0,48 <sup>#2</sup>	57,70±0,52 <sup>#2</sup>	67,30±0,76 <sup>*2</sup>
ХО, л/хв	5,40±0,05	6,80±0,06 <sup>#2</sup>	6,42±0,07 <sup>#2,*2</sup>	5,53±0,05 <sup>*2</sup>
V <sub>CF</sub> , см/с	0,86±0,10	0,78±0,04	0,80±0,05	0,84±0,09
ΔS, %	50,39±0,52	44,60±0,44 <sup>#2</sup>	44,70±0,44 <sup>#2</sup>	50,50±0,54 <sup>*2</sup>
ММЛШ, г/м <sup>2</sup>	146,52±1,41	228,80±2,03 <sup>#2</sup>	230,0±2,0 <sup>#2</sup>	146,6±1,4 <sup>*2</sup>
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	83,80±0,01	132,60±1,32 <sup>#2</sup>	134,8±1,3 <sup>#2</sup>	83,60±0,02 <sup>*2</sup>
ВТСЛШ	0,36±0,01	0,47±0,03 <sup>#1</sup>	0,46±0,01 <sup>#2</sup>	0,38±0,01 <sup>*2</sup>

Примітка. Достовірна різниця при порівнянні: <sup>#1</sup> p<0,01; <sup>#2</sup> p<0,001 з контролем; <sup>\*2</sup> p<0,001 з показником хворих 1-ї групи.

Таблиця 3. Характеристика діастолічної функції ЛШ у обстежених хворих

Показник	Контрольна група (n=30)	Група хворих		
		1-ша (n=80)	2-га (n=60)	3-тя (n=205)
Е, см/с	63,8±1,6	56,04±1,40 <sup>#2</sup>	57,20±2,03 <sup>#1</sup>	63,5±1,3
А, см/с	42,9±0,7	57,20±2,72 <sup>#2</sup>	57,60±3,62 <sup>#1</sup>	42,7±0,7
Е/А, у. о.	1,475±0,042	1,194±0,036 <sup>#2</sup>	1,192±0,041 <sup>#2</sup>	1,47±0,02
IVRT, с	0,074±0,001	0,095±0,009 <sup>#2</sup>	0,096±0,008 <sup>#1,*</sup>	0,075±0,001
ДТ, с	0,176±0,007	0,138±0,005 <sup>#2</sup>	0,136±0,004 <sup>#2</sup>	0,176±0,007

Примітка. Достовірна різниця при порівнянні: <sup>#1</sup> p<0,01; <sup>#2</sup> p<0,001 з контролем; \* p<0,05 з показником хворих 1-ї групи.

дані, у хворих як з ПКВ, так і з ІКВ ГХ були суттєво змінені швидкісні характеристики трансмітрального потоку у порівнянні з контролем. Зокрема, спостерігалось зниження швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ (p<0,001) при збільшенні максимальної швидкості трансмітрального потоку (p<0,001), що призводило до зниження співвідношення пікових швидкостей раннього та передсердного наповнення (p<0,001). При цьому зниження останнього зворотно корелювало з тривалістю ГХ у хворих на ПКВ (r=-0,54; p<0,05). Поряд з цим характерним було зменшення періоду діастолічного потоку (p<0,001). Подовження періоду ізвольомічного розслаблення для пацієнтів з ПКВ було менш характерним. У цілому одержані дані свідчать про порушення діастолічної функції міокарда за гіпертрофічним типом, що передуює розладам насосної функції міокарда.

Досить важливим фактором у розвитку структурно-геометричних змін міокарда хворих на ПКВ є ожиріння, при наявності якого встановлені більш виражені порушення скоротливої функції міокарда, про що свідчить підвищення майже вдвічі КСР — до (5,83±0,06) см (p<0,001) і КСО — до

(89,4±0,9) см<sup>3</sup> (p<0,001) при одночасному зменшенні рівня V<sub>CF</sub> — до (0,64±0,05) см/с (p<0,05) та ФВ — до (52,1±0,3) % (p<0,001). Отже, ендогенним фактором ризику прогресування ГХ у хворих на ХХ є ожиріння, що супроводжується більш вираженими порушеннями скоротливої функції міокарда. Це може бути зумовлено, з одного боку, додатковим гемодинамічним навантаженням внаслідок невідповідності потреб судинної системи жирової тканини потенційним можливостям міокарда, з іншого — функціональними порушеннями юкстагломерулярного апарату та наявністю метаболічного синдрому, що модулюється хронічним запальним процесом у жовчному міхурі, а первинною ланкою активізації цього механізму є надмірна активність симпатoadреналової і ренін-ангіотензин-альдостеронової систем. Як відомо, ступінь гіпертрофії міокарда пов'язаний не тільки з рівнем АТ, його варіабельністю, а й зі станом коронарного кровообігу — мікроциркуляції, що визначається станом киснезалежного метаболізму (варіанти гліколізу) та біоенергетикою міофібрил. При гіпоксичних станах має місце пошкодження клітинних мембран на тлі активації симпатoadреналової та ренін-

ангіотензинової систем, що вторинно призводить до зниження функції міокарда та клінічно проявляється його ремоделюванням. Також формування патогенетичного впливу на міокард з боку біліарної системи можливо за наявності бактеріального чинника у жовчному міхурі.

Частота розвитку гіпертрофії ЛШ залежала від стану ліпідного обміну у хворих: з надлишковою концентрацією ТГ асоціювались збільшення ММЛШ ( $r_{xy}=0,57$ ;  $p<0,001$ ) та ІММЛШ ( $r_{xy}=0,64$ ;  $p<0,001$ ), а збільшення рівня ХС ЛПНП — зі збільшенням ММЛШ ( $r_{xy}=0,36$ ;  $p<0,05$ ) та ІММЛШ ( $r_{xy}=0,38$ ;  $p<0,05$ ).

Не можна також виключити інфекційно-токсичний вплив порушень жовчовивідної системи на міокард, що призводить до змін його збудливості, провідності та скоротливості і свідчить на користь патогенетичної єдності механізмів, які лежать в основі гіпертрофії ЛШ і запалення у стінці жовчного міхура.

Виходячи із викладеного, можна дійти висновку, що у хворих з ПКВ порушення функції розслаблення міокарда, що клінічно маніфестується діастолічною його дисфункцією є багатофакторним процесом, який насамперед визначається як особливостями трансмітральної гемодинаміки та геометрії ЛШ, так і порушенням киснезалежних метаболічних процесів.

Залежність порушення діастолічної функції від тривалості ГХ у хворих на ПКВ підтверджує думку провідних вчених про те, що саме діастолічна дисфункція передують розладам насосної функції міокарда [11, 12], що необхідно враховувати при прогнозі перебігу ГХ у хворих на ХХ та оцінки ефективності терапевтичних заходів. При цьому дані розлади розвивалися під впливом такого фактора ризику, як ожиріння, що супроводжувалося дисліпідемією, що необхідно враховувати при визначенні ризику прогресування атерогенезу.

### Література

1. *Белялов Ф. И.* Двенадцать тезисов коморбидности / Ф. И. Белялов // Сочетанные заболевания внутренних органов в терапевтической практике. — Иркутск, 2009. — С. 47–52.
2. *Гундаров И. А.* Артериальная гипертензия — фактор риска или индикатор риска? / И. А. Гундаров, В. А. Полесский, В. В. Власов // Новости медицины и фармации. — 2007. — № 13 (219). — С. 14–15.
3. *Кваша Е. А.* Епидемиология основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний / Е. А. Кваша // Артериальная гипертензия. — 2008. — № 2. — С. 30–39.
4. *Климов А. Н.* Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения : руководство для врачей / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. — [3-е изд.]. — СПб. : Питер, 2001. — 512 с. — (Доп. серия «Практическая медицина»).
5. Артериальная гипертензия и ожирение / В. Б. Мичка, В. В. Горностаев, Н. Ю. Шикина [и др.] // Consilium medicum. — 2001. — Вып. 2. — С. 17–21.

Прогресування змін центральної гемодинаміки та наявність у хворих з ПКВ дисліпідемії створюють передумови для ремоделювання ЛШ. Встановлено, що геометрія ЛШ була зміненою майже у всіх хворих з ПКВ. Збільшення у них в 1,6 раза ММЛШ ( $p<0,001$ ), ІММЛШ ( $p<0,001$ ), в 1,3 раза — ТМШП у діастолу ( $p<0,001$ ) та ВТСЛШ ( $p<0,01$ ) у порівнянні з контролем переконало свідчить про прогресування змін центральної гемодинаміки з розвитком гіпертрофії ЛШ. Аналіз структурно-функціонального стану ЛШ дозволив визначити, що більш характерним варіантом геометричної моделі ЛШ при ПКВ була концентрична гіпертрофія, що спостерігалась у 53,8 % хворих, на відміну від ІКВ ГХ, де переважало концентричне ремоделювання. Таким чином, поступове збільшення периферичного судинного тону за законом зворотного зв'язку вторинно підсилює порушення центральної гемодинаміки з розвитком гіпертрофії ЛШ, що можна використовувати у якості критеріїв оцінки типу ремоделювання.

### Висновки

Особливості змін центральної гемодинаміки у хворих із поєднаними клінічними варіантами хронічного холециститу і гіпертонічної хвороби визначаються діастолічною дисфункцією та переважанням концентричної гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. Гемодинамічні розлади відбуваються на тлі метаболічних порушень, що впливає на дестабілізацію скорочувального апарату гладеньких м'язів судин і кардіомиоцитів. У стратегії лікування хворих з поєднаним перебігом хронічного холециститу та гіпертонічної хвороби слід враховувати особливості формування структурно-функціональних змін міокарда, що дозволяє підійти до індивідуалізованої корекції метаболічно зумовлених порушень серцевої гемодинаміки.

6. Проявления метаболического синдрома при сочетании артериальной гипертонии с отдельными факторами коронарного риска / Р. Г. Оганов, Н. В. Перова, Н. В. Щельцина [и др.] // Кардиология. — 2005. — № 7. — С. 27–33.
7. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії : посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії / [С. П. Свіщенко, А. Е. Багрій, Л. М. Єна та ін.]. — [4-те вид.]. — К. : ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеско», 2008. — 53 с.
8. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // J. of Hypertension. — 2007. — № 25 (6). — P. 1105–1187.
9. Оценка диастолической функции сердца и ее роль в развитии сердечной недостаточности / В. И. Новиков, Т. Н. Новикова, С. Р. Кузьмина-Крутецкая [и др.] // Кардиология. — 2001. — № 2. — С. 78–83.
10. Agabiti-Rosei E. Evaluation of subclinical target organ damage for risk assessment and treatment in the hypertensive patients: left ventricular hypertrophy / E. Agabiti-Rosei, M. L. Muiesan, M. Salvetti // J. Am. Soc. Nephrol. — 2001. — № 17, suppl. 2. — P. 104–123.
11. Balci B. The influence of ambulatory blood pressure profile on left ventricular geometry / B. Balci, O. Yilmaz, O. Yesildag // Echocardiography. — 2004. — V. 21. — P. 7–10.
12. Иванов Г. Г. Электрокардиография высокого разрешения / Иванов Г. Г., Грачева С. В., Сыркина А. Л. — М. : Триада-Х, 2003. — 304 с.
13. Киров М. Ю. Современные аспекты мониторинга гемодинамики в отделении анестезиологии и интенсивной терапии / М. Ю. Киров // Интенсивная терапия. — 2005. — № 3. — С. 27–32. — Режим доступа до журн. : <http://www.icj.ru/N3-2005.html>.
14. Целуйко В. И. Диастолическая функция левого желудочка сердца у больных с метаболическим синдромом X / В. И. Целуйко, О. В. Радченко, К. Ю. Киношенко // Український кардіологічний журнал. — 2004. — № 3. — С. 30–33.
15. Морман Д. Физиология сердечно-сосудистой системы / Д. Морман, Л. Хеллер. — [4-е изд.]. — СПб. : Питер, 2000. — 256 с.
16. Нетьяженко В. З. Артеріальна гіпертензія як фактор кардіоваскулярного ризику / В. З. Нетьяженко, О. Г. Пузанова // Внутрішня медицина. — 2009. — № 1–2. — С. 13–14. — Режим доступа до журн. : <http://internal.mif-ua.com/archive/issue-8252>.

**Л.В. Журавлєва, Л.Р. Боброннікова**

#### **ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

Показано, что особенности изменений центральной гемодинамики у больных с гипертонической болезнью в сочетании с хроническим холециститом определяются диастолической дисфункцией и преобладанием концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка. Гемодинамические нарушения происходят на фоне метаболических, что влияет на дестабилизацию сократительного аппарата гладких мышц сосудов и кардиомиоцитов. В стратегии лечения больных с сочетанным течением гипертонической болезни и хронического холецистита следует учитывать особенности формирования структурно-функциональных изменений миокарда, что позволит подойти к индивидуализации коррекции метаболически обусловленных нарушений сердечной гемодинамики.

**Ключевые слова:** хронический холецистит, гипертоническая болезнь, гемодинамика, сочетанное течение, метаболизм.

**L.V. Zhyravlova, L.R. Bobronnikova**

#### **THE INFLUENCE OF METABOLIC VIOLATIONS ON HEMODYNAMICS INDEXES AT PATIENTS WITH CHRONIC CHOLECYSTITIS AND HYPERTENSION**

It was shown, that the features of system hemodynamics changes at patients with associated clinical variants are determined by diastole dysfunction and predominance of concentric hypertrophy of the left ventricle of myocardium. Hemodynamics violations take place on a background metabolic violations, that affects destabilization of retractive vehicle of contractile muscle function and cardiac hystiocytes. In strategy of medical treatment of patients with the chronic cholecystitis and hypertension follows to take into account the features of forming of structural-functional changes of myocardium, that will allow to individualize the correction of metabolic violations the conditioned of heart's hemodynamics.

**Key words:** chronic cholecystitis, hypertension, hemodynamics, associated clinical variants, metabolism.

Поступила 14.01.10

*М.Н. Кочуева, А.С. Шалимова, Г.И. Кочуев,  
А.В. Линская\*, А.П. Браславская*

## МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

*\* ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины», г. Харьков*

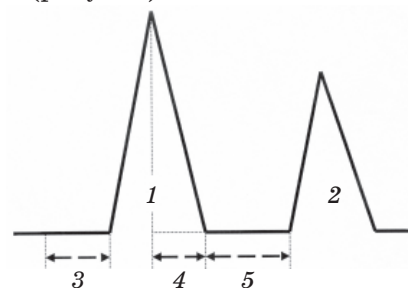
Изложены современные представления о формировании диастолической дисфункции левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией. Основными механизмами развития диастолической дисфункции левого желудочка сердца считают уменьшение соотношения объем/масса левого желудочка, нарушение баланса между потребностями миокарда в кислороде и его поступлением, замедление удаления кальция из миофибрилл, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, миокардиальное фиброзирование.

**Ключевые слова:** диастолическая дисфункция, артериальная гипертензия.

Известно, что диастола будучи чрезвычайно сложным процессом формируется под влиянием различных детерминант заполнения левого желудочка (ЛЖ), основными среди которых являются активное расслабление и податливость (жесткость) ЛЖ [1–5]. Если релаксация является активным энергозависимым процессом, связанным с поступлением ионов кальция в саркоплазматический ретикулум кардиомиоцитов [6–8], то жесткость ЛЖ — пассивная функция, зависящая от свойств самого миокарда (миокардиальной податливости) [4, 7, 8], от уровня преднагрузки ЛЖ (податливости камеры) и прочих факторов (перикардиальных ограничений, межжелудочковых взаимодействий, тургора коронарных артерий и др.) [8, 9]. Гипертрофия миокарда, фиброз и инфильтрация способствуют уменьшению растяжимости и податливости ЛЖ [8]. По современным представлениям о диастолической функции ЛЖ сердца, диастолу можно разделить на 2 фазы: фазу изоволюмической релаксации, оцениваемую по времени изоволюмической релаксации (IVRT), и фазу наполнения. Последняя включает период быстрого наполнения, т. е. раннего диастолического потока (Е), период медленного наполнения (диастазис) и систолу предсердий (А) [1, 8]. Большое значение в оценке диастолы имеет время замедления потока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT), уменьшение которого ассоциируется с повышением давления в левых отделах сердца, увеличением жесткости

ЛЖ, высоким риском смерти от сердечной недостаточности и необходимостью трансплантации сердца [9–12].

Кривая трансмитрального кровотока в диастолу в норме отличается определенными взаимоотношениями своих структурных частей (рисунок).



Кривая трансмитрального кровотока в диастолу в норме: 1 — пик раннего наполнения ЛЖ; 2 — пик позднего (предсердного) наполнения ЛЖ; 3 — время изоволюмической релаксации — IVRT; 4 — время замедления потока раннего наполнения ЛЖ — DT; 5 — диастазис

Выделяют три типа диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ сердца.

I тип диастолического наполнения ЛЖ — тип замедленной релаксации (гипертрофический) — характеризуется снижением скорости пика Е, увеличением скорости пика А, удлинением IVRT и DT, уменьшением соотношения максимальной скорости потока раннего диастолического наполнения ЛЖ к максимальной скорости предсердного наполнения ЛЖ (Е/А) менее 1, рассматривается как проявление умеренной ДД [8, 11].

II тип — псевдонормальный — выявляется у больных с более выраженными, чем при I типе, нарушениями диастолы и характеризуется повышением давления в левом предсердии. Этому типу ДД ЛЖ свойственно увеличение скорости пика E, уменьшение IVRT (вследствие повышения давления в левом предсердии), укорочение DT и снижение скорости пика A (как следствие повышения жесткости стенок ЛЖ). Данный тип свидетельствует о ДД ЛЖ средней тяжести и может трансформироваться в I тип при снижении преднагрузки [5, 8].

III тип диастолического наполнения ЛЖ сердца — рестриктивный — возникает при дальнейшем увеличении жесткости ЛЖ и нарастании давления в левом предсердии и свидетельствует о тяжелой ДД ЛЖ. Этот тип характеризуется увеличением отношения E/A более 1,5–2,0, сокращением DT менее 150 мс и IVRT — менее 70 мс и выявляется, как правило, у больных с клиническими признаками выраженной сердечной недостаточности [11, 13].

Описанные три типа изменения характера трансмитрального кровотока отражают динамику нарастания ДД ЛЖ сердца по мере прогрессирования нарушений расслабления миокарда и повышения его диастолической жесткости [1, 10, 14].

По результатам Фрамингемского исследования, у 39 % мужчин и 59 % женщин одной из наиболее распространенных причин развития сердечной недостаточности, в том числе и диастолической ее формы, является именно артериальная гипертензия (АГ). При этом имеет место прямая зависимость частоты ее развития от уровня артериального давления (АД) [15]. Сердце при АГ является одной из главных мишеней хронического гемодинамического стресса в результате повышения АД, с чем связано появление термина «гипертензивное сердце» [16]. Это понятие включает гипертрофию миокарда, изменение объемных параметров и геометрии камер сердца, поражение коронарных сосудов, систолическую и диастолическую дисфункцию, нарушение архитектоники, количества интерстиция, изменение распределения электрических сил в миокарде, что связано с перестройкой электрической, механической, метаболической активности кардиомиоцитов и интерстициального матрикса [16]. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни обязательно включает развитие фиброза миокарда, что сопровождается ДД, которая может

наблюдаться как у больных с гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ), так и при ее отсутствии. Последнее служит поводом рассматривать ДД сердца как наиболее раннее проявление «гипертензивного сердца», придавая ей чрезвычайно важное прогностическое значение при АГ [17]. Частота нарушений диастолической функции ЛЖ при АГ, по данным различных авторов, варьирует от 20 до 87 %, что связано с неоднородностью групп обследуемых больных по длительности заболевания, возрасту, наличию гипертрофии ЛЖ и сопутствующей патологии [18, 19]. В 70–90 % случаев при АГ регистрируется гипертрофический тип диастолического наполнения ЛЖ сердца, псевдонормальный и рестриктивный типы — значительно реже [18]. Данные литературы о взаимосвязи диастолической функции ЛЖ сердца с гипертрофией ЛЖ противоречивы. При изучении диастолической функции ЛЖ сердца у больных АГ с использованием методов радионуклидной вентрикулографии и эхокардиографии была выявлена обратная корреляция между показателями диастолического наполнения ЛЖ и индексом массы миокарда [20]. Аналогичные данные были получены M. Zabalgaitia et al. при анализе результатов многоцентрового исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment Study), по данным которого регресс гипертрофии ЛЖ на фоне антигипертензивной терапии приводил к достоверному улучшению показателей диастолического наполнения ЛЖ сердца [21]. Кроме того, были выявлены статистически значимые обратные корреляционные связи между индексом массы миокарда и индексом раннего наполнения ЛЖ у больных АГ с гипертрофией ЛЖ и между толщиной межжелудочковой перегородки и увеличением гемодинамической значимости систолы левого предсердия. При этом установлено, что наиболее выраженная ДД ЛЖ сердца имела место у пациентов с эксцентрической гипертрофией ЛЖ [22]. Имеются данные о наличии корреляционных связей между индексом массы миокарда ЛЖ и параметрами диастолической функции ЛЖ [19].

Возможными патогенетическими механизмами развития ДД ЛЖ при его гипертрофии считаются нарушения баланса между доставкой кислорода миокарду и потребностью в нем, что приводит к нарушению процессов расслабления в миокарде, уменьшению коронарного резерва, снижению способности саркоплазматического ретикулу-

ма к депонированию кальция в условиях формирования гипертрофии ЛЖ [8], активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [6, 8]. Известно, что повышение активности ангиотензина II приводит к стимуляции секреции альдостерона и изменению баланса внутриклеточного кальция, что способствует образованию коллагеновых волокон в миокарде с относительным увеличением коллагена I типа и уменьшением податливости миокарда [6, 8]. Имеются исследования, в которых не отражены взаимосвязи показателей диастолического наполнения ЛЖ сердца с его гипертрофией, однако выявлены нарушения диастолической функции ЛЖ без очевидных эхокардиографических признаков гипертрофии ЛЖ и не найдены достоверные различия в параметрах диастолической функции ЛЖ у пациентов с АГ при наличии гипертрофии ЛЖ и без нее [21]. Кроме того, имеются отдельные сообщения об отсутствии изменений в параметрах диастолического наполнения ЛЖ при достоверном уменьшении его массы миокарда [20]. Подобную противоречивость данных литературы о взаимосвязи диастолической функции ЛЖ сердца с его гипертрофией хотя бы частично могут объяснить результаты исследований Р. Clarkson et al., в которых были установлены наличие сильной статистически значимой обратной корреляционной связи отношения пиков скоростей E/A и индекса массы миокарда ЛЖ у больных АГ с ДД-генотипом ангиотензинпревращающего фермента и ее отсутствие у пациентов с ID- и II-генотипами [23].

Противоречивы и данные литературы о влиянии АД на диастолическую функцию ЛЖ сердца. Большинство исследователей сообщают о взаимосвязи уровня АД с показателями диастолического наполнения ЛЖ: выявлены статистически значимая прямая корреляционная связь уровня АД со временем замедления наполнения ЛЖ в раннюю диастолу, наиболее выраженные статистически достоверные увеличения IVRT и времени ускорения пика E в группах больных АГ с более высокими цифрами АД, отклонения показателей диастолического наполнения ЛЖ от нормы у 28 % больных АГ с высокими цифрами АД и лишь у 12 % больных с мягкой АГ. По результатам других исследований связь между показателями диастолической функции ЛЖ сердца и уровнем АД отсутствует [24].

Одним из главных факторов, определяющих характер трансмитрального кровотока,

является возраст, с увеличением которого даже при отсутствии сердечно-сосудистой патологии наблюдаются существенные изменения условий наполнения ЛЖ, связанные со снижением эластичности миокарда и нарушением расслабления [21, 24]. При этом имеются сообщения о том, что изменения характера трансмитрального кровотока у пожилых относительно здоровых людей мало отличаются от его патологических изменений в результате перегрузки давлением при АГ [22]. Ряд исследователей описали особенности влияния частоты сердечных сокращений на доплер-эхокардиографические индексы наполнения ЛЖ сердца в зависимости от возраста больных АГ, аналогичные таковым у здоровых людей [24]. Имеются утверждения о том, что показатели диастолической функции ЛЖ сердца у больных АГ не зависят от возраста и растяжимости аорты [20]. Одновременно имеются данные о взаимосвязи нарушений параметров диастолической функции ЛЖ сердца с длительностью течения АГ в виде наличия прямой корреляционной связи между длительностью заболевания и временем замедления потока раннего диастолического наполнения ЛЖ [22]. Подтверждением существования связи характера трансмитрального кровотока с длительностью и суточным профилем АД является факт обнаружения нарушений диастолической функции ЛЖ сердца у всех пациентов в группе больных с длительно существующей АГ, а у больных с впервые выявленной АГ — лишь с суточным профилем АД типа «non-dipper» [23].

Гипертрофия миокарда ЛЖ как частный случай ремоделирования сердца у больных АГ выявляется в пределах от 7 % при использовании электрокардиографических критериев до 50–70 % при применении современных методов диагностики: эхокардиографии, компьютерной и ЯМР-томографии, вентрикулографии [7, 22], т. е. в ряде случаев гипертрофия ЛЖ у больных АГ не выявляется, а нарушения диастолической функции ЛЖ сердца оказываются очевидными. Возможным патогенетическим механизмом диастолических расстройств у больных АГ без гипертрофии ЛЖ считают миокардиальное фиброзирование, в основном в субэндокардиальном слое, приводящее к увеличению ригидности стенок желудочка и уменьшению их растяжимости. Основными механизмами ДД ЛЖ сердца при нали-

чий его гипертрофии считают уменьшение соотношения объем/масса ЛЖ, нарушение баланса между потребностями миокарда в кислороде и его поступлением, замедление удаления кальция из миофибрилл, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [6, 8].

Механизмы формирования ДД ЛЖ сердца у больных АГ требуют дальнейшего изучения. Для их уточнения необходимы экспериментальные исследования в области молекулярной биологии и генетики, а также целенаправленные рандомизированные клинические исследования.

### Литература

1. Беленков Ю. Н. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность / Ю. Н. Беленков, Ф. Т. Агеев, В. Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. — 2000. — Т. 1, № 2. — С. 40–44.
2. Aurigemma G. P. Diastolic heart failure / G. P. Aurigemma, W. H. Gaasch // N. Engl. J. Med. — 2004. — V. 351. — P. 1097–1105.
3. Chung Ch. S. Consequences of increasing heart rate on deceleration time, the velocity-time integral, and E/A / Ch. S. Chung, S. J. Kovács // Am. J. Cardiology. — 2006. — V. 97, № 1. — P. 130–136.
4. Diastolic heart failure. Paroxysmal or chronic? / P. Banerjee, A. L. Clark, N. Nikitin, J. G. F. Cleland // Eur. J. Heart Failure. — 2004. — V. 6. — P. 427–431.
5. Gaasch W. H. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure / W. H. Gaasch, M. R. Zile // Ann. Rev. Med. — 2004. — V. 55. — P. 373–394.
6. «Pure» diastolic dysfunction is associated with long-axis systolic dysfunction. Implications for the diagnosis and classification of heart failure / D. Vinereanu, E. Nicolaidis, A. C. Tweddel, A. G. Fraser // Eur. J. Heart Failure. — 2005. — V. 7. — P. 820–828.
7. Pathophysiology of diastolic heart failure — ventricular hypertrophy and fibrosis / K. Yamamoto, T. Mano, Y. Sakata, M. Hori // J. of Cardiac Failure. — 2005. — V. 11, suppl. 1. — P. 257.
8. Zile M. R. Diastolic heart failure — abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle / M. R. Zile, C. F. Baicu, W. H. Gaasch // N. Engl. J. Med. — 2004. — V. 350. — P. 1953–1959.
9. Stanley W. C. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart / W. C. Stanley, F. A. Recchia, G. D. Lopaschuk // Physiol. Rev. — 2005. — V. 85. — P. 1093–1129.
10. Овчинников А. Г. Методические аспекты применения доплер-эхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка / А. Г. Овчинников, Ф. Т. Агеев, В. Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. — 2000. — Т. 1, № 2. — С. 66–71.
11. Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and doppler echocardiography / J. K. Oh, L. Hatle, A. J. Tajik, W. C. Little // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — V. 47. — P. 500–506.
12. Iwai-Takano M. The diagnosis of diastolic heart failure using by doppler echocardiography / M. Iwai-Takano, H. Yaoita, Yu. Maruyama // J. of Cardiac Failure. — 2005. — V. 11, suppl. 1. — P. 257.
13. Assesment of left ventricular diastolic dysfunction by tissue Doppler imaging in patients with sclerodermia / A. Vitarelli, S. Maione, Y. Conde [et al.] // J. of Cardiac Failure. — 2004. — V. 10, suppl. 1. — P. 39.
14. Swedberg K. Diastolic heart failure: diagnosis and management / K. Swedberg // J. of Cardiac Failure. — 2005. — V. 11, suppl. 1. — P. 256.
15. Gaasch W. H. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure / W. H. Gaasch, M. R. Zile // Ann. Rev. Med. — 2004. — V. 55. — P. 373–394.
16. Хроническая сердечная недостаточность: Вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза (гемодинамические, нейрогуморальные, иммунные, генетические аспекты), диагностики и лечения : [учебное пособие] / В. В. Калюжин, О. В. Калюжин, А. Т. Тепляков, А. В. Караулов. — М. : ООО «Мед. информ. агентство», 2006. — 288 с.
17. Гогин Е. Е. Гипертоническая болезнь: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения / Е. Е. Гогин // Consilium medicum. — 2004. — Т. 6, № 5. — С. 324–330.
18. Schiffrin E. L. Multiple actions of angiotensin II in hypertension: benefits of AT1 receptor blockade / E. L. Schiffrin, R. M. Touyz // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — V. 42 (5). — P. 911–913.
19. Трушинский З. К. О связи между гипертрофией левого желудочка и нарушением его диастолической функции при артериальной гипертонии / З. К. Трушинский, Ю. В. Довгалоук, О. Ю. Скрипцкая // Тер. архив. — 2003. — Т. 75, № 3. — С. 57–59.
20. Beltman F. Two-year follow-up study to evaluate the reduction of left ventricular mass and diastolic function in mild to moderate diastolic hypertensive patients / F. Beltman, W. Heesen, A. Smit // J. Hypertens. — 1998. — V. 16, suppl. 6. — P. 15–19.
21. Comparison in systemic hypertension of left ventricular mass geometry with systolic and diastolic function in patients < 65 to > 65 years of age / M. Zabalgoitia, S. Rahman, W. E. Haley [et al.] // Am. J. Cardiol. — 1998. — V. 82. — P. 604–608.

22. Left ventricular diastolic function in different patterns of left ventricular hypertrophy and geometry in hypertension / J. Joroch, K. Lobos-Grudzien, A. Kowalska [et al.] // Eur. Heart J. — 1998. — V. 19, suppl. 3. — P. 422.

23. Influence of the angiotensin converting enzyme I/D gene polymorphism on left ventricular diastolic filling in patients with essential hypertension / P. B. Clarkson, N. Prasad, C. Macleod [et al.] // J. Hypertens. — 1997. — V. 15, suppl. 9. — P. 995–1000.

24. Normal diastolic filling patterns of the left ventricle / I. Van Dam, T. Fast, J. De Boo [et al.] // Eur. Heart. J. — 1989. — V. 9. — P. 164–171.

**М.М. Кочуєва, Г.С. Шалімова, Г.І. Кочуєв, Г.В. Лінська, А.П. Браславська**  
**МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ**  
**У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ**

Викладено сучасні уявлення про формування діастолічної дисфункції лівого шлуночка серця у хворих на артеріальну гіпертензію. Основними механізмами розвитку діастолічної дисфункції лівого шлуночка серця вважають зменшення співвідношення об'єм/маса лівого шлуночка, порушення балансу між потребами міокарда в кисні та його надходженням, уповільнення видалення кальцію з міофібрил, активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, міокардіальне фіброзування.

*Ключові слова:* діастолічна дисфункція, артеріальна гіпертензія.

**M.N. Kochuyeva, A.S. Shalimova, G.I. Kochuyev, A.V. Linskaya, A.P. Braslavskaya**  
**THE MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF DIASTOLIC DYSFUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE**  
**OF THE HEART AT PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION**

The modern presentations of the mechanisms of development of diastolic dysfunction of the left ventricle of the heart at patients with arterial hypertension were provided. The basic mechanisms of development of diastolic dysfunction of the left ventricle of the heart are consider diminishing of correlation volume/mass of the left ventricle of the heart, violation of balance between the requirements of myocardium in oxygen and its receipt, deceleration of delete of calcium from myofibrils, activating of the renin-angiotenzin-aldosteronum, myocardial fibrosis.

*Key words:* diastolic dysfunction, arterial hypertension.

Поступила 17.12.09

*Г.П. Фомина, М.В. Савина, О.Н. Литвинова*

## СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ У ЛИЦ С ПОГРАНИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНДАПАМИДОМ

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

Исучены состояние микроциркуляции и реологических свойств крови при пограничной артериальной гипертензии и влияние индапамида на эти показатели у 43 пациентов с пограничной артериальной гипертензией в возрасте от 17 до 19 лет. У 22 пациентов осуществлялся контроль за уровнем артериального давления, психологическим статусом, показателями состояния микроциркуляции и реологических свойств крови до и после 8 недель терапии индапамидом в дозировке 2,5 мг в сутки. Установлено, что индапамид оказывает гипотензивный эффект и улучшает показатели микроциркуляции и реологических свойств крови.

**Ключевые слова:** пограничная артериальная гипертензия, микроциркуляция, реологические свойства крови, индапамид.

Артериальная гипертензия (АГ) выявляется у 20–30 % взрослого населения и определяет структуру инвалидизации и летальности при сердечно-сосудистых заболеваниях в социально значимой группе населения. Особую настороженность вызывает факт большой распространенности АГ у лиц молодого возраста.

Согласно прогнозу ВОЗ, к 2025 г. количество больных с АГ во всем мире составит около 2 млрд человек. Осуществление мер, направленных на борьбу с АГ, является одной из первостепенных задач современной кардиологии. В целях достижения максимальной эффективности ранней профилактики АГ ее рационально начинать в молодом возрасте. С этим обстоятельством связан возрастающий интерес к изучению вопросов профилактики АГ в молодом возрасте. В связи с этим проблема пограничной артериальной гипертензии (ПАГ) привлекает все большее внимание исследователей [1–4]. Однако не существует единого мнения относительно патогенеза ПАГ. Одни исследователи объясняют повышение артериального давления (АД) изолированным увеличением минутного объема крови [5, 6], другие ведущее значение придают повышению тонуса артериол [7, 8], третьи — нарушениям в системе микроциркуляции и реологических свойств крови [9–11].

Благодаря микроциркуляции осуществляется адекватный обмен в органах и тканях организма, который патогенетически

зависит прежде всего от медиаторно-сосудистого звена. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что уже при ПАГ обнаруживаются нарушения микроциркуляции и реологических свойств крови — вазоконстрикция и сброс крови по анастомозам, появление внутрисосудистой агрегации эритроцитов в различных отделах микроциркуляторного русла, повышение уровня гематокрита, общей вязкости крови, что играет важную роль в патогенезе заболевания [12, 13]. Большой интерес представляют исследования характера воздействия на микроциркуляцию препарата «Индапамид».

Согласно Европейским рекомендациям по АГ, для инициации и поддерживающего антигипертензивного эффекта используют тиазидоподобные диуретики второго поколения, в частности индапамид. При этом рекомендуется тактика «последовательной монотерапии», особенно у больных с АГ на ранних стадиях, с низким или средним риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [14, 15]. Установлено, что индапамид не вызывает синдрома «отмены», оказывает кардиопротекторный эффект [16, 17].

Целью данной работы явилось изучение характера и степени выраженности нарушений микроциркуляции и реологических свойств крови у лиц с ПАГ и фармакологическая коррекция этих нарушений.

**Материал и методы.** Обследовано 43 пациента с ПАГ в возрасте 17–19 лет, средний возраст составил 17,4 года, — 22 девушки

(51 %) и 21 юноша (49 %). Группу контроля составили 24 практически здоровых лица аналогичного пола и возраста. Всем пациентам проводили клиническое обследование: измерение АД; психологическое исследование личности с помощью русского модифицированного теста ММРІ, ЭКГ в покое и в 12 стандартных отведениях, учитывая тот факт, что индапамид, по данным [18], может удлинять интервал QT. Состояние микроциркуляции до и после терапии индапамидом оценивали по данным биомикроскопии, реоскопии, ЯМР-релаксометрии. Состояние микроциркуляции изучали с помощью термографии на тепловизоре Aga-780 (Швеция), биомикроскопии конъюнктивы склеры (капилляроскоп М-70А, соединенный с блоком подсветки зеркальной фотокамеры). С помощью электроимпульсной вспышки (ЛУЧ-70) проводили микрофотографирование сосудов конъюнктивы склеры с последующим расчетом конъюнктивального показателя по системе Л.Т. Малой с соавт. (1982) в баллах. Время диффузного обмена воды через мембрану эритроцитов определяли методом ЯМР-релаксометрии; показатель агрегационной способности эритроцитов — методом реоскопии с расчетом показателя агрегации эритроцитов по системе критериев Л.Т. Малой с соавт. (1986) в баллах. Состояние реологических свойств крови изучали по данным уровня гематокрита и общей вязкости крови. Гематокрит определяли методом микроцентрифугирования по Шкляру; общую вязкость крови — методом ротационной вискозиметрии.

Состояние микроциркуляции и реологических свойств крови изучали до и после терапии индапамидом в дозировке 2,5 мг в сутки в течение 8 недель. Лечение было проведено 22 пациентам с ПАГ. Переносимость лечения оценивали следующим образом: отсутствие побочных эффектов — «отличная», слабо выраженные побочные эффекты, не требующие коррекции дозы, — «хорошая», побочные эффекты, проходящие после коррекции дозы, — «удовлетворительная», тяжелые побочные эффекты, требующие отмены препарата, — «неудовлетворительная».

Статистическую обработку полученных результатов проводили методом вариационной статистики. При сравнении результатов между двумя группами использовали модифицированный параметрический t-критерий Стьюдента для выборок с неравными дисперсиями.

**Результаты и их обсуждение.** Определено, что длительность заболевания ПАГ колебалась от 1 до 3 лет в 61 % случаев. Отягощенная наследственность по АГ была выявлена в 25,6 % наблюдений. Анамнестически АД находилось в пределах пограничной зоны, однако у 16,2 % обследованных были указания на эпизоды повышения АД выше пограничного уровня, чаще всего связанного с реакцией на физическую или психическую нагрузку. У 62 % обследованных АД снижалось или нормализовалось без медикаментозного вмешательства. Из ранее обследованных 13,9 % периодически получали гипотензивную терапию (метапролол), однако основной контингент обследуемых не лечился. Было установлено, что уровень систолического АД при ПАГ составил ( $138,84 \pm 1,08$ ) мм рт. ст., отличаясь от такового в группе контроля — ( $124,02 \pm 1,02$ ) мм рт. ст. Уровень диастолического АД при ПАГ составил ( $78,66 \pm 1,06$ ) мм рт. ст., в группе контроля — ( $68,38 \pm 1,04$ ) мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ).

При изучении особенностей личности с помощью ММРІ было установлено, что усредненный профиль личности с ПАГ отличался по ряду параметров от такового в группе контроля. У лиц с ПАГ отмечался более высокий уровень тревожности, внутренней напряженности, сопровождающийся склонностью к возникновению неприятных соматических ощущений. Высокая тревожность достоверно коррелировала с наличием «сенестопатического модуса ощущений». Указанные характеристики сочетались с относительно высоким уровнем активности и готовности к действию. Также установлена связь нарушений межличностных связей с нарастающей аутизацией, формированием эффективно окрашенных идей, которые могут возникать вследствие беспокойства за свое соматическое состояние, а также с представлением о недоброжелательности со стороны окружающих. У 27 % юношей с ПАГ выявлено сочетание высокого уровня тревожности со склонностью к колебаниям при принятии решений, высоким уровнем внутреннего стандарта, стремлением к демонстративности и эгоцентричности, что свидетельствует о важном вкладе психологических факторов в развитие ПАГ.

При изучении периферического кровообращения методом термографии было установлено, что в группе контроля тепловой рисунок верхних и нижних конечностей симметричный, четко контурируются

пальцы. У 34,1 % лиц с ПАГ выявлены зоны гипотермии различной степени выраженности, касающиеся различных отделов. Указанная термографическая картина сохранялась на всех режимах. При исследовании лица в 8,6 % наблюдений определялась асимметрия теплового рисунка, больше слева, от нижнего края лобной кости до верхней челюсти. В 2,9 % наблюдений наблюдалась гипотермия правых отделов за счет снижения интенсивности инфракрасного излучения. Различия термограмм у обследуемых с ПАГ могут быть объяснены начальными гемодинамическими нарушениями в области церебральных сосудов. При изучении термографии грудной клетки в 7,9 % наблюдений выявлена незначительная термоасимметрия прекардиальной области, больше слева. При исследовании верхних и нижних конечностей наиболее выраженные изменения отмечались в их дистальных отделах, что на термограммах проявлялось в виде гипотермии различной степени выраженности. У 18,2 % больных ПАГ зона гипотермии распространялась от фаланг 2–5-го пальцев, иногда до середины кисти, а в 2,3 % наблюдений латерально охватывала нижнюю часть предплечья. Гипотермия нижних конечностей была более выраженной: в 24,3 % наблюдений это касалось пальцев, в 8,8 % случаев распространялась до середины стопы, в 19,3 % наблюдений отмечался симптом «термоампутации». В 12,9 % случаев она определялась на уровне фаланг пальцев, в 6,4 % — на уровне нижней трети стопы. В 27 % наблюдений была обнаружена парадоксальная реакция на тепловой раздражитель (снижение интенсивности инфракрасного свечения).

При исследовании кровотока в терминальных отделах сосудистой системы методом биомикроскопии и микрофотографирования сосудов конъюнктивы склеры было обнаружено, что в группе контроля артериолы и вены представляют собой параллельно расположенные сосуды, кровоток в них быстрый, однородный. Соотношение их диаметров 1:3, капиллярная сеть образуется в результате последовательного ветвления артериол. У лиц с ПАГ были выявлены начальные изменения микроциркуляции, выражающиеся в развитии беспланового строения капиллярной сети, удлинении капиллярных петель, появлении умеренной внутрисосудистой агрегации в венах, неравномерности калибра микрососудов, меандрической извилистости мик-

рососудов, аневризмации артериол. Характерными являлись умеренная констрикция артериол, дилатация венул, изменения артериоларно-венулярного соотношения до 1:4.

До лечения индапамидом у лиц с ПАГ были следующие показатели микроциркуляции и реологических свойств крови. Средний конъюнктивальный показатель у лиц с ПАГ составил  $(4,68 \pm 0,18)$  балла, в группе контроля —  $(2,75 \pm 0,18)$  балла ( $p < 0,01$ ). Время диффузного обмена воды через мембрану эритроцитов у лиц с ПАГ составило  $(9,03 \pm 0,15)$  мс, в группе контроля —  $(7,22 \pm 0,19)$  мс ( $p < 0,01$ ).

При проведении качественного и количественного анализа показателей агрегационного гемостаза было установлено, что у лиц с ПАГ показатель агрегации составил  $(9,96 \pm 0,12)$  балла, в группе контроля —  $(6,07 \pm 0,09)$  балла ( $p < 0,01$ ).

Методом центрифугирования и ротационной вискозиметрии было установлено, что в группе контроля гематокрит составил  $(41,21 \pm 0,46)$  %, а у лиц с ПАГ он повысился до  $(44,92 \pm 0,25)$  % ( $p < 0,01$ ).

Общая вязкость крови у лиц с ПАГ до терапии индапамидом при сдвиге  $43 \text{ с}^{-1}$  составила  $(7,46 \pm 0,05)$  мПа·с, а при сдвиге  $1 \text{ с}^{-1}$  —  $(26,32 \pm 0,06)$  мПа·с, в отличие от контроля, где при сдвиге  $43 \text{ с}^{-1}$  общая вязкость крови составила  $(6,52 \pm 0,06)$  мПа·с, а при сдвиге  $1 \text{ с}^{-1}$  —  $(25,57 \pm 0,44)$  мПа·с.

Таким образом, у лиц с ПАГ происходят начальные изменения показателей системы микроциркуляции и реологических свойств крови, статистически достоверно отличающиеся от таковых показателей у лиц группы контроля.

После терапии индапамидом конъюнктивальный показатель снизился до  $(3,14 \pm 0,12)$  балла ( $p < 0,01$ ), показатель агрегации эритроцитов — до  $(8,68 \pm 0,14)$  балла. Время диффузного обмена воды составило  $(7,99 \pm 0,24)$  мс, что может свидетельствовать об улучшении капиллярной перфузии и о тенденции к улучшению мембранной проницаемости эритроцитов, незначительном снижении агрегационной способности эритроцитов. После терапии общая вязкость при скорости сдвига  $43 \text{ с}^{-1}$  составила  $(6,13 \pm 0,11)$  мПа·с ( $p < 0,05$ ), а при сдвиге  $1 \text{ с}^{-1}$  —  $(25,98 \pm 0,06)$  мПа·с.

Полученные данные показывают, что индапамид улучшает реологические свойства крови, снижает общую вязкость крови при высоких скоростях сдвига.

**Выводы**

1. При пограничной артериальной гипертензии происходят начальные нарушения в системе микроциркуляции: ухудшение капиллярной перфузии, появление констрикции артериол, дилатации венул, увеличение конъюнктивального показателя, снижение мембранной проницаемости эритроцитов, увеличение агрегационной способности эритроцитов.

2. При пограничной артериальной гипертензии отмечаются нарушения реологических свойств крови: увеличение гематокрита и общей вязкости крови.

3. Индапамид оказывает гипотензивный эффект и улучшает состояние микроциркуляции (увеличивает капиллярную перфузию) и реологические свойства крови (снижает общую вязкость крови при высоких скоростях сдвига).

**Литература**

1. Кабалава Ж. Д. Динамика показателей суточного мониторинга артериального давления и качества жизни у больных с систолической гипертензией при монотерапии арифоном / Ж. Д. Кабалава, Ю. В. Котовская, К. Э. Школьников // Тер. архив. — 1998. — № 9. — С. 67–69.
2. The 7<sup>th</sup> report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure // JAMA. — 2003. — V. 289. — P. 2560–2572.
3. Лабораторные исследования в клинике : справочник / [В. В. Меньшиков, Л. Н. Делекторская, Р. П. Золотническая и др.]. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.
4. Литвин Ф. Б. Индивидуальные типологические особенности доплерограмм у подростков / Ф. Б. Литвин // Микроциркуляция в клинической практике : Всерос. научн. конф., г. Москва, 27–28 октября 2004 г. : тезисы докл. — М., 2004. — С. 51–57.
5. Свищенко Е. П. Артериальная гипертензия / Е. П. Свищенко, В. Н. Коваленко. — К. : Морион, 2001. — 527 с.
6. Шляхто Е. В. Патогенез гипертонической болезни / Е. В. Шляхто // Сердечная недостаточность. — 2002. — № 3 (1). — С. 12–23.
7. Каде А. Х. Нарушение периферического кровообращения в клинике / А. Х. Каде, А. Н. Петровский // Микроциркуляция в клинической практике : Всерос. научн. конф., г. Москва, 27–28 октября 2004 г. : тезисы докл. — М., 2004. — С. 74–75.
8. Покалев Г. М. Резерв микроциркуляции, его роль в механизмах адаптации, системного и периферического кровообращения / Г. М. Покалев, Л. Ф. Костров // Микроциркуляция в клинической практике : Всерос. научн. конф., г. Москва, 27–28 октября 2004 г. : тезисы докл. — М., 2004. — С. 51–57.
9. Маколкин В. И. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни / В. И. Маколкин, В. И. Невлов, В. В. Самойленко // Кардиология. — 2003. — № 5. — С. 60–69.
10. Швыдкая Е. П. Состояние микроциркуляции у молодых больных с артериальной гипертензией / Е. П. Швыдкая, И. В. Тентелова, О. А. Назарова // Микроциркуляция в клинической практике : Всерос. научн. конф., г. Москва, 27–28 октября 2004 г. : тезисы докл. — М., 2004. — С. 119–126.
11. Царев О. А. Возможности неинвазивного контроля показателей, характеризующих реологические свойства крови / О. А. Царев, Ф. Т. Прокин, А. И. Набегеев // Микроциркуляция в клинической практике : Всерос. научн. конф., г. Москва, 27–28 октября 2004 г. : тезисы докл. — М., 2004. — С. 132–136.
12. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. — 2007. — V. 25. — P. 1105–1187.
13. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee // J. Hypertens. — 2003. — V. 21. — P. 1011–1053.
14. Диуретики в современной терапии артериальной гипертензии / Д. В. Преображенский, И. М. Шатунова, А. В. Маренич [и др.] // Consilium Medicum. — 2005. — Т. 11, № 3. — С. 52–62.
15. Клиническая эффективность препарата «Индопрес» при амбулаторном лечении больных гипертонической болезнью / И. С. Чекман, Л. Н. Гущина, Н. В. Гущин [и др.] // Мистецтво лікування. — 2005. — № 3 (19). — С. 38–43.
16. Effect of indapamide SR in the treatment of Kuo hypertensive patients with type 2 diabetes / S.-W. Kuo, Pei-Dee, Y.-J. Hung [et al.] // Am. J. Hypertens. — 2003. — Aug. — V. 16 (8). — P. 623–688.
17. Nikas S. The effects of the addition of losartan on uric acid metabolism in patients receiving indapamide / S. Nikas, E. Rizos, H. Milionis // J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst. — 2000. — V. 1 (3). — P. 289–291.
18. Астахова А. В. Лекарственные средства: удлинение интервала QT. Безопасность лекарств / А. В. Астахова, В. К. Лепяхин // Экспресс-информация. — 2002. — № 1. — С. 2–4.

*Г.П. Фоміна, М.В. Савіна, О.М. Литвинова*

**СТАН МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ І РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КРОВІ У ОСІБ З ПОГРАНИЧНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ ІНДАПАМІДОМ**

Вивчено стан мікроциркуляції і реологічних властивостей крові при пограничній артеріальній гіпертензії і вплив індапаміду на дані показники у 43 пацієнтів з пограничною артеріальною гіпертензією у віці від 17 до 19 років. У 22 пацієнтів здійснювався контроль за рівнем артеріального тиску, психологічним статусом, показниками стану мікроциркуляції і реологічних властивостей крові до і після 8 тижнів терапії індапамідом у добовій дозі 2,5 мг. Встановлено, що індапамід справляє гіпотензивний ефект і покращує показники мікроциркуляції і реологічних властивостей крові.

**Ключові слова:** погранична артеріальна гіпертензія, мікроциркуляція, реологічні властивості крові, індапамід.

*G.P. Fomina, M.V. Savina, O.N. Litvinova*

**THE CONDITION OF MICROCIRCULATION AND RHEOLOGICAL BLOOD PROPERTIES IN PERSONS WITH BOUNDER HYPERTENSION IN A DYNAMICS OF THE THERAPY BY INDAPAMIDE**

The indapamide influence to the condition of microcirculation and rheological blood properties at 43 patients aged 17–19 years with boulder hypertension was studied. The blood pressure, the condition of microcirculation and rheological blood properties monitoring during therapy by indapamide were performed at 22 patients before and 8 week after therapy. It was determined, that the indapamide exert one's hypertensive influence during monotherapy of boulder hypertension.

**Key words:** boulder hypertension, microcirculation, rheological blood properties, indapamide.

*Поступила 24.11.09*

*Е.Е. Томина, Н.И. Яблучанский*

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

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

Установлено, что гипертензивный тип ортостатической реакции ДАД превалировал во всех группах пациентов над изотензивным и гипотензивным. Коморбидная с язвенной болезнью артериальная гипертензия характеризовалась утратой правильных при изолированных язвенной болезни и артериальной гипертензии механизмов регуляции, что свидетельствует о взаимном усугублении течения данных заболеваний.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, язвенная болезнь, ортостатические реакции диастолического артериального давления, вариабельность сердечного ритма.

В последнее время внимание исследователей все больше привлекает проблема мульти- и коморбидности. Нозологическая синтропия особенно актуальна в отношении широко встречающихся и социально значимых патологий сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. В общей структуре сердечно-сосудистых заболеваний одно из ведущих мест занимает артериальная гипертензия (АГ) — 46,2 % [1], язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки, со своей стороны, лидирует среди заболеваний органов пищеварения — 18,5 % [2, 3]. Распространенность АГ в Украине составляет 29,3 % [1], ЯБ — около 6 % в популяции и растет с каждым годом — за период с 1997 по 2002 г. на 12,0 % [2]. С возрастом происходит существенное увеличение распространенности и АГ, и ЯБ. По разным данным, заболеваемость АГ в сочетании с ЯБ в популяции составляет 1,1–15,2 % [4, 5].

В механизмах развития как АГ, так и ЯБ задействовано множество факторов, в числе которых исключительно важную роль играет нейрогуморальная регуляция, состояние которой можно оценить, исследуя ортостатические реакции диастолического артериального давления (ДАД) и вариабельность сердечного ритма (ВСР).

Цель работы — определение частоты встречаемости типов ортостатической реакции ДАД и выявление особенностей ВСР у пациентов с разными типами ортостатиче-

ской реакции ДАД с коморбидной с ЯБ АГ для разработки и внедрения в практику индивидуализации подходов в диагностике и лечении.

**Материал и методы.** Обследован 141 пациент, который находился на амбулаторном лечении. Все больные были разделены на три группы: основную и две сравнения. В основную группу вошел 41 пациент с АГ в сочетании с ЯБ: 34 женщины, 7 мужчин, средний возраст — (63±10) лет, из них АГ 1-й степени была в 37 % случаев, 2-й — в 53 % и 3-й — в 10 %, АГ I стадии — в 10 % случаев, II — в 90 %. Средняя продолжительность АГ составляла (11,0±7,1) года, ЯБ — (10,0±6,8) года, *Helicobacter pylori*-ассоциированная ЯБ встречалась в 62 % случаев. В группу сравнения 1 вошли 58 пациентов с изолированной АГ: 36 женщин, 22 мужчины, средний возраст — (56,5±10,3) года, из них АГ 1-й степени была у 28 % пациентов, 2-й — у 53 %, 3-й — у 19 %, АГ I стадии — у 14 %, II — у 86 %. Средняя продолжительность АГ была (9,1±5,9) года. Группу сравнения 2 составили 42 пациента с изолированной ЯБ: 28 женщин, 14 мужчин, средний возраст — (42,4±14,1) года. Средняя продолжительность ЯБ — (9,5±6,2) года, ассоциирована с *Helicobacter pylori* ЯБ была в 70 % случаев.

В исследование не были включены пациенты, у которых были зафиксированы следующие состояния: АГ III стадии, инфаркт

миокарда, инсульт, хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса, хроническая почечная недостаточность, ЯБ, осложненная кровотечением, перфорацией, пенетрацией, малигнизацией.

Все исследования проводились в утренние часы. За сутки до визита пациенты не принимали кофе, крепкий чай, спиртные напитки и лекарственные препараты, за 30 минут до обследования ограничивали физическую нагрузку.

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

казатель, характеризующий ВСР в целом; LF отображает преимущественно симпатическую активность периферической нервной системы; HF — парасимпатическую; отношение мощностей LF/HF — мера симпатовагального баланса [6, 7].

В каждой из групп выделены три подгруппы: с изо-, гипо- и гипертензивным типами ортостатической реакции ДАД. В основной группе и группах сравнения рассчитывали процентное соотношение типов ортостатической реакции ДАД, а также статистические характеристики TP ВСР и LF/HF.

Результаты обрабатывали методами вариационной статистики с вычислением среднего значения (M) и ошибки стандартного отклонения (m). Достоверности различий между группами определяли с использованием критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Во всех группах наиболее распространенным был гипертензивный тип ортостатической реакции ДАД, следующий по частоте — изотензивный, самым редким — гипотензивный (табл. 1). В группе больных коморбидной с ЯБ АГ гипертензивный тип ортостатической реакции ДАД встречался чаще (78 %), чем в группах больных с изолированными АГ (68 %) и ЯБ (54 %). Изотензивный тип ортостатической реакции ДАД в группе с коморбидной патологией, напротив, оказался более редким (14 %), чем в группах больных с изолированными АГ (24 %) и ЯБ (35 %). Гипотензивный тип ортостатической реакции ДАД встречался одинаково редко (в 8 % случаев) в основной группе и группе сравнения 1, а в группе сравнения 2 — немного чаще (11 %).

В основной группе (коморбидная с ЯБ АГ) в клиностазе TP ВСР была высокой в подгруппе с изотензивным типом ортостатической реакции ДАД, одинаково низкой — в подгруппах с гипо- и гипертензивным типами ортостатической реакции ДАД (табл. 2). В ортостазе в подгруппах с гипо- и

Таблица 1. Частота встречаемости типов ортостатических реакций ДАД при коморбидных и изолированных АГ и ЯБ (%±σ)

Группа пациентов	Тип ортостатической реакции ДАД		
	гипотензивный	изотензивный	гипертензивный
Основная (АГ + ЯБ)	8,0±4,2	14,0±5,7	78,0±6,8
Сравнения 1 (АГ)	8,0±6,5	24,0±6,4	68,0±6,2
Сравнения 2 (ЯБ)	11,0±4,4	35,0±7,0	54,0±7,7

Примечание. Здесь и в табл. 2: \* p<0,05.

Таблиця 2. Показатели ВСР при коморбидных и изолированных АГ и ЯБ ( $M \pm m$ )

ВСР		В группе в целом	Тип ортостатической реакции ДАД		
			гипотензивный	изотензивный	гипертензивный
<i>Основная группа (АГ + ЯБ)</i>					
ТР, $mc^2$	Клиностаз	1392,0 $\pm$ 2,1	1169,0 $\pm$ 2,2	1946,0 $\pm$ 2,5*	1398,0 $\pm$ 2,1
	Ортостаз	1552,0 $\pm$ 2,3	1999,0 $\pm$ 2,6	1473,0 $\pm$ 2,3	1527,0 $\pm$ 2,3
	Дыхание	1864,0 $\pm$ 2,1	4553,0 $\pm$ 2,1*	2702,0 $\pm$ 1,9*	1499,0 $\pm$ 2,0*
LF/HF	Клиностаз	3,3 $\pm$ 2,6	2,0 $\pm$ 1,4	4,8 $\pm$ 3,5	3,4 $\pm$ 2,6
	Ортостаз	5,2 $\pm$ 2,2	2,8 $\pm$ 2,5	3,6 $\pm$ 1,7	4,9 $\pm$ 2,0
	Дыхание	3,1 $\pm$ 2,3	1,8 $\pm$ 2,2	3,0 $\pm$ 1,8	3,5 $\pm$ 2,5
<i>Группа сравнения 1 (АГ)</i>					
ТР, $mc^2$	Клиностаз	1380,0 $\pm$ 2,2	939,0 $\pm$ 2,3	1218,0 $\pm$ 2,0*	1420,0 $\pm$ 2,0*
	Ортостаз	1318,0 $\pm$ 2,1	1004,0 $\pm$ 1,5	964,0 $\pm$ 1,9	1527,0 $\pm$ 2,3
	Дыхание	2528,0 $\pm$ 1,9	2641,0 $\pm$ 2,2	2532,0 $\pm$ 1,7	2523,0 $\pm$ 2,0
LF/HF	Клиностаз	2,3 $\pm$ 2,6	1,6 $\pm$ 0,9	2,0 $\pm$ 1,2	2,6 $\pm$ 1,8*
	Ортостаз	4,3 $\pm$ 2,5	2,5 $\pm$ 2,0	3,8 $\pm$ 2,2	5,0 $\pm$ 2,9
	Дыхание	4,7 $\pm$ 2,0	3,6 $\pm$ 1,4	5,1 $\pm$ 1,8	4,9 $\pm$ 2,3
<i>Группа сравнения 2 (ЯБ)</i>					
ТР, $mc^2$	Клиностаз	2130,0 $\pm$ 2,4*	3229,0 $\pm$ 3,3*	2426,0 $\pm$ 2,7*	1809,0 $\pm$ 2,2*
	Ортостаз	1658,0 $\pm$ 2,0	2286,0 $\pm$ 2,6	2071,0 $\pm$ 2,0	1434,0 $\pm$ 1,9*
	Дыхание	3446,0 $\pm$ 2,1	4242,0 $\pm$ 2,0	3636,0 $\pm$ 1,4	3238,0 $\pm$ 2,4
LF/HF	Клиностаз	1,7 $\pm$ 1,8*	1,4 $\pm$ 0,9	1,8 $\pm$ 1,0	1,7 $\pm$ 1,1
	Ортостаз	7,1 $\pm$ 2,4	4,0 $\pm$ 1,0	8,3 $\pm$ 3,1	7,1 $\pm$ 2,4
	Дыхание	4,7 $\pm$ 2,2	4,9 $\pm$ 1,8	4,6 $\pm$ 2,0	4,7 $\pm$ 2,3

гипертензивным типами ортостатической реакции ДАД ТР ВСР повышалась, а в подгруппе с изотензивным типом — понижалась. В тесте с метрономизированным дыханием повышение ТР ВСР имело место во всех подгруппах. LF/HF в клиностазе было смещено в сторону низкочастотного домена (LF), особенно в подгруппе с изотензивным типом ортостатической реакции ДАД. В ортостазе в подгруппах с гипо- и гипертензивным типами ортостатической реакции ДАД наблюдалось увеличение LF/HF, в подгруппе с изотензивным типом ортостатической реакции ДАД — снижение. В тесте с метрономизированным дыханием установили снижение LF/HF в подгруппах с изо- и гипотензивным типами ортостатической реакции ДАД и незначительное повышение — с гипертензивным.

В группе сравнения 1 (изолированная АГ) ТР ВСР в клиностазе была низкой во всех подгруппах, с наименьшим значением в подгруппе с гипотензивным типом ортостатической реакции ДАД. Реакцией на ор-

тостаз в подгруппах с гипо- и гипертензивным типами ортостатической реакции ДАД было повышение ТР ВСР, в подгруппе с изотензивным — понижение. Во всех подгруппах данной группы тест с метрономизированным дыханием характеризовался повышением ТР ВСР. LF/HF в клиностазе во всех подгруппах имело близкие значения и было смещено в сторону LF, особенно в подгруппе с гипертензивным типом ортостатической реакции ДАД. В ортостази и тесте с метрономизированным дыханием наблюдалось увеличение LF/HF во всех подгруппах.

В группе сравнения 2 (изолированная ЯБ) ТР ВСР в клиностазе имела наиболее высокое значение в подгруппе с гипотензивным типом ортостатической реакции ДАД и наименьшее — в подгруппе с гипертензивным типом. В условиях ортостаза отмечалось ее снижение во всех подгруппах. При метрономизированном дыхании ТР ВСР повышалась во всех подгруппах. LF/HF в клиностазе было смещено в сторону высокочастотного домена (HF), особенно в подгруппе с гипо-

тензивным типом ортостатической реакции ДАД. При ортостазе и тесте с метрономизированным дыханием отмечался сдвиг LF/HF в сторону LF во всех подгруппах.

Проблема ортостатической реакции артериального давления (в частности ДАД) в литературе освещается в основном при заболеваниях сердечно-сосудистой системы с максимальной концентрацией внимания на АГ [8–10]. Полученные нами данные о том, что у пациентов с АГ более часто встречался гипертензивный тип ортостатической реакции ДАД (68 %), реже изотензивный (24 %) и еще реже — гипотензивный (8 %) (табл. 1), соответствуют данным [9, 10].

По нашим данным, в группе больных коморбидной с ЯБ АГ тенденция частоты встречаемости типов ортостатической реакции ДАД была аналогичной таковой в группах больных с изолированными ЯБ и АГ, с максимально близкими значениями в группах больных с коморбидной с ЯБ и изолированной АГ. В соответствии с этими данными наличие ЯБ практически не повлияло на ДАД в ортостатических пробах, что можно объяснить отсутствием парасимпатического влияния на кровеносные сосуды.

Метод анализа ВСР широко применяется при изучении АГ [11–13]. По данным [11, 14, 15], для пациентов с АГ характерно снижение ТР ВСР и повышение LF/HF за счет усиления активности LF и снижения активности HF, что нашло подтверждение в нашем исследовании, реакция на ортостаз (снижение ТР ВСР и увеличение LF/HF) в группе в целом была правильной, в подгруппах она оказалась неоднозначной — неправильной при гипо- и гипертензивных типах ортостатической реакции ДАД и правильной при изотензивном типе, что в целом соответствует данным [16]. Реакция на тест с метрономизированным дыханием в группе и подгруппах была правильной (повышение ТР ВСР и LF/HF), что соответствует данным [10, 16].

Нами определено, что ТР ВСР у пациентов с ЯБ в клиностазе была высокой и наибольшей среди других групп. Реакции на ортостаз и тест с метрономизированным дыханием со стороны ТР ВСР в группе были правильными вне зависимости от типа ортостатической реакции ДАД. LF/HF в группе в целом и в подгруппах было смещено в сторону HF, что согласуется с [17–19]. Реакции на ортостаз и тест с метрономизированным дыханием со стороны LF/HF были правильными вне зависимости от типа ортостатической реакции ДАД.

Встречаются единичные работы по исследованию ВСР у пациентов с коморбидной с ЯБ АГ [20], в которых отмечается большее значение LF/HF в группе с сочетанной патологией, чем с изолированной АГ, что подтверждено данными нашего исследования. Полученные нами результаты исследования ВСР с учетом ортостатических реакций ДАД у больных коморбидной с ЯБ АГ являются новыми. ТР ВСР в клиностазе в группе коморбидной с ЯБ АГ имела промежуточное значение по сравнению с показателями в группах с изолированной патологией, что может свидетельствовать о модифицирующем воздействии каждого заболевания в отдельности на нейрогуморальную регуляцию при коморбидных состояниях. Реакция на ортостаз со стороны ТР ВСР была неоднозначной: правильная в подгруппе с изотензивным типом ортостатической реакции ДАД, неправильная — в других двух подгруппах. Тест с метрономизированным дыханием показал правильную реакцию ТР ВСР во всех подгруппах. LF/HF было большим в основной группе, чем в группах сравнения. Реакция на ортостаз была правильной в группе в целом и в подгруппах с гипо- и гипертензивными типами ортостатической реакции ДАД и неправильной — с изотензивным. Дыхательный тест в группе в целом LF/HF оставил без изменений, в подгруппах с гипо-, изотензивными типами ортостатической реакции ДАД реакция была неправильной и только в подгруппе с гипертензивным типом — правильной.

В группах больных с изолированными ЯБ и АГ в основном были сохранены правильные реакции на тесты (ортостатический и с метрономизированным дыханием). В группе же больных коморбидной с ЯБ АГ отмечались неправильные реакции в ортостатическом тесте со стороны ТР ВСР в подгруппах с изо- и гипертензивными типами ортостатической реакции ДАД и в тесте с метрономизированным дыханием со стороны LF/HF в подгруппах с гипо- и изотензивными типами ортостатической реакции ДАД. Таким образом, можно предположить, что утрачиваются правильные механизмы регуляции, которые были сохранены при изолированной патологии, в переходных процессах при их коморбидности, что свидетельствует об усугублении взаимодействия данных заболеваний.

#### Выводы

1. При коморбидной с язвенной болезнью артериальной гипертензии, как и при

изолированных артериальной гипертензии и язвенной болезни, встречались все три типа ортостатической реакции ДАД, причем гипертензивный тип был более частым (78; 68; 54 % соответственно), чем изотензивный (14; 24; 35 % соответственно) и гипотензивный (8; 8; 11 % соответственно).

2. При коморбидной с язвенной болезнью артериальной гипертензии в клиностазе общая мощность спектра variability сердечного ритма имела промежуточные ( $1392, \text{мс}^2$ ) по сравнению с минимальными при изолированной артериальной гипертензии ( $1380, \text{мс}^2$ ) и максимальными в группе с язвенной болезнью ( $2130, \text{мс}^2$ ) значениями; соотношение низко- и высокочастотных доменов было максимальным (3,3) против промежуточного в группе больных с изолированной артериальной гипертензией (2,3) и минимального в группе больных с изолированной язвенной болезнью (1,7).

3. При коморбидной с язвенной болезнью артериальной гипертензии реакция на ортостаз общей мощности спектра variability сердечного ритма была неправильной (за счет подгрупп с гипо- и гипертензивными типами ортостатической реакции ДАД), в отличие от правильной в группах с изолированными артериальной гипертензией (за счет изотензивной подгруппы)

и язвенной болезнью (за счет всех подгрупп); и на тест с метрономизированным дыханием — правильной, как и в группах с изолированными заболеваниями.

4. При коморбидной с язвенной болезнью артериальной гипертензии реакция на ортостаз соотношения низко- и высокочастотных доменов была правильной (за счет подгрупп с гипо- и гипертензивными типами ортостатической реакции ДАД) и на тест с метрономизированным дыханием — неправильной (за счет подгрупп с гипо- и изотензивными типами ортостатической реакции ДАД) против правильных в группах с изолированной патологией.

5. При коморбидности язвенной болезнью артериальной гипертензии утрачиваются правильные механизмы регуляции, которые сохраняются при изолированных язвенной болезни и артериальной гипертензии, что свидетельствует о взаимном усугублении течения данных заболеваний.

**Перспективы дальнейших исследований.** Полученные данные свидетельствуют о необходимости детального исследования variability сердечного ритма у пациентов с коморбидной с язвенной болезнью артериальной гипертензией с учетом типов ортостатической реакции диастолического артериального давления.

## Литература

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

10. Єгорова А. Ю. Гіпертензивний тип ортостатичної реакції систолічного і діастолічного тиску у здорових добровольців / А. Ю. Єгорова, М. І. Яблчанський // Одеський медичний журнал. — 2008. — № 5 (109). — С. 50–53.
11. Guzzetti S. Alterret pattern of circadian neural control of heart period in mild hypertension / S. Guzzetti, S. Dassi, M. Pecic // J. Hypertens. — 1991. — V. 9. — P. 831–838.
12. Langewitz W. Reduced parasympathetic cardiac control in patients with hypertension at rest and under mental stress / W. Langewitz, H. Rueddel, H. Schachinger // Am. Heart J. — 1994. — V. 127. — P. 122–128.
13. Cardiac dysautonomia and arterial distensibility in essential hypertensives / M. Acampa, M. Franchi, F. Guideri, I. Lamberti // Auton. Neuroscience. — 2008. — V. 31. — P. 663–684.
14. Бильченко А. В. Гипертензивные кризы и вариабельность сердечного ритма у больных гипертонической болезнью / А. В. Бильченко // Вестник Харьков. нац. ун-та им. В. Н. Каразина. — 2004. — № 6 (39). — С. 12–16.
15. Соловйюк А. О. Взаимосвязь между гиперкатехоламинемией и показателями вариабельности сердечного ритма у больных гипертонической болезнью / А. О. Соловйюк // Вісник Харків. нац. ун-ту ім. В. Н. Каразіна. — 2002. — № 5. — С. 55–59.
16. Гарькавий П. О. Показники ВСР у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпотензивною ортостатичною реакцією на етапах терапії амлодипіном, метопрололом або еналаприлу малеатом / П. О. Гарькавий // Медицина транспорту України. — 2008. — № 4. — С. 6–13.
17. Особенности параметров вариабельности ритма сердца та гістологічної структури слизової оболонки шлунка залежно від інфікованості *Helicobacter pylori* у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки та здорових волонтерів / А. П. Черкас, Х. О. Семен, О. П. Єлісеєва [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 4 (30). — С. 44–49.
18. Katoh R. Autonomic nervous activity before and after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with chronic duodenal ulcer / R. Katoh, M. Nomura, Y. Nakayaka // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — V. 16. — P. 180–186.
19. Autonomic control of heart period in duodenal ulcer patients insights from spectral analysis of heart rate variability / D. Lucini, M. Cerchiello, G. Basilisco [et al.] // Auton. Neuroscience. — 2000. — V. 84 (3). — P. 122–129.
20. Evaluation of autonomic nervous function in patients with essential hypertension complicated with peptic ulcer / M. Yukinaka, M. Nomura, T. Saijyo [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2000. — V. 1. — P. 40–41.

*О.Є. Томіна, М.І. Яблчанський*

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

Досліджено частотне розподілення типів ортостатичної реакції діастолічного артеріального тиску (ДАТ) та показники варіабельності серцевого ритму (ВСР) у хворих з ізольованими і коморбідними артеріальною гіпертензією і виразковою хворобою. Встановлено, що гіпертензивний тип ортостатичної реакції ДАТ переважав у всіх групах пацієнтів над ізотензивним і гіпотензивним. Коморбідна з виразковою хворобою артеріальна гіпертензія характеризувалась втратою правильних при ізольованих артеріальній гіпертензії і виразковій хворобі механізмів регуляції, що свідчить про взаємне обтяжування перебігу даних захворювань.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, виразкова хвороба, ортостатичні реакції діастолічного артеріального тиску, варіабельність серцевого ритму.

*Ye.Ye. Tomina, N.I. Yabluchanskyi*

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

The frequency distribution of types of orthostatic reaction diastolic blood pressure and indicators of heart rate variability were studied at patients with isolated and comorbid peptic ulcer disease and arterial hypertension. It was determined, that hypertensive type orthostatic reaction diastolic blood pressure was more frequent, than isotensive and hypotensive. Comorbid with peptic ulcer disease hypertension characterized losing its right in the isolated hypertension and peptic ulcer disease regulatory mechanisms, which indicates the mutual flow of exacerbating these diseases.

**Key words:** arterial hypertension, peptic ulcer disease, orthostatic reactions of diastolic blood pressure, heart rate variability.

*Поступила 19.01.10*

*И.В. Солдатенко, Н.И. Яблчанский*

## ОСОБЕННОСТИ ОРТОСТАТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ КОМОРБИДНОЙ С ОСТЕОАРТРОЗОМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ЭТАПАХ ТЕРАПИИ

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

Изучены особенности ортостатических реакций систолического артериального давления (САД) коморбидной с остеоартрозом (ОА) артериальной гипертензии (АГ) на этапах терапии. Показано, что коморбидная с ОА АГ наблюдалась у половины пациентов, при этом в группе АГ + ОА наблюдались более высокие степень и стадия АГ, чем в группе с изолированной АГ (ИАГ) независимо от типа ортостатической реакции САД. До терапии в обеих группах преобладал гипертензивный тип ортостатической реакции, гипотензивный тип при АГ + ОА встречался в 1,5 раза чаще, чем при ИАГ. Коморбидность АГ с ОА на этапах терапии усиливала миграцию типов ортостатической реакции САД в гипертензивный и гипотензивный типы. При АГ + ОА и ИАГ к концу периода наблюдения происходило одинаковое снижение неблагоприятных квалифицированных ортостатических реакций САД. Используемые препараты и схемы терапии оказали одинаково положительное влияние на течение АГ при АГ + ОА и ИАГ вне зависимости от исходно более тяжелого ее состояния у пациентов с АГ + ОА.

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

Проблема коморбидности артериальной гипертензии (АГ) и остеоартроза (ОА) становится все актуальнее [1, 2]. Эти два, на первый взгляд разных, патологических состояния объединяют не только высокая распространенность в популяции, увеличивающаяся с возрастом, и общие факторы риска, но и, во многом, вовлечение единых нейрогуморальных механизмов и реализация заболеваний через эти механизмы [3].

Многочисленными проспективными клиническими исследованиями установлена высокая прогностическая значимость систолического артериального давления (САД) как фактора риска развития всех сосудистых осложнений [4–6].

В более ранних работах выявлена взаимосвязь между типом ортостатической реакции САД и течением АГ [7]. Однако данные о диагностическом значении САД у пациентов с коморбидной патологией в доступной литературе нами не найдены.

Цель настоящей работы — изучение особенностей ортостатических реакций САД коморбидной с ОА АГ.

**Материал и методы.** На базе городской поликлиники № 6 г. Харькова обследовано 89 пациентов, из них 39 с коморбидной с ОА

АГ (группа наблюдения — АГ + ОА), 50 — с изолированной АГ (группа сравнения — ИАГ). Данные о пациентах двух сравниваемых групп приведены в табл. 1.

Диагноз АГ устанавливали согласно Рекомендациям Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению артериальной гипертензии [8], диагноз ОА — на основании Классификации ревматических заболеваний Украинской ассоциации ревматологов [9].

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

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

АД измеряли в утреннее время по методу Короткова тонометром Microlife BP AG1-20 в клиностазе после 5-минутного отдыха и спустя 3 минуты после перехода в ортостаз.

Таблиця 1. Распределение пациентов на группы с учетом пола, возраста, степени и стадии заболеваний

Показатель	Группа пациентов	
	АГ + ОА	ИАГ
Кол-во пациентов	39	50
мужчины	11	21
женщины	28	29
Возраст, лет	61,2±11,1	55,9±10,1*
Степень АГ, % ±σ		
мягкая	7±4	6±3
умеренная	93±4	92±5*
тяжелая	—	2±2
Стадия АГ, % ±σ		
I	8±4	16±5*
II	92±4	84±5*
Стадия ОА, % ±σ		
I	—	—
II	54±8	—
III	46±8	—

\*  $p < 0,05$ .

Оценивали ортостатические реакции САД. При повышении САД при проведении ортостатической пробы  $> 4$  мм рт. ст. классифицировали гипертензивный тип ортостатической реакции, при понижении  $> 4$  мм рт. ст. — гипотензивный, при изменении не более чем на 4 мм рт. ст. — изотензивный тип ортостатической реакции. Критериями квалифицированной ортостатической реакции САД было ее отклонение в переходе из клиностаза в ортостаз  $> 20$  мм рт. ст.

Терапия АГ основывалась на протоколах МЗ Украины о предоставлении медицинской помощи больным с гипертонической болезнью I–II стадий [10]. Всем пациентам давались стандартные рекомендации по модификации образа жизни и диете. Начальная терапия включала комбинации препаратов: ингибитор АПФ (лизиноприл) + диуретик (гидрохлортиазид либо индапамид). В среднем через месяц от начала терапии в случае неэффективности дополнительно назначали антагонист кальция (амлодипин), при сопутствующей синусовой тахикардии — бета-адреноблокатор (бисопролол) в соответствии с задачами достижения целевых уровней АД.

Терапия ОА основывалась на протоколах МЗ Украины о предоставлении меди-

цинской помощи больным с ОА [11] и включала в себя двигательный режим с ограничением чрезмерной нагрузки на суставы, комплекс лечебной гимнастики, прием хондропротекторов перорально (хондроитин сульфат 750 мг 2 раза в день 1 месяц, потом 500 мг 2 раза в день длительно) и местно. При воспалительных явлениях в суставных тканях использовали местно мази с диклофенаком натрия.

Пациентов обследовали до и спустя 2 нед, 1 мес и 3 мес от начала терапии. По типу ортостатической реакции САД до начала терапии они в обеих группах наблюдения (АГ + ОА, ИАГ) были разделены на три подгруппы с гипертензивным, изотензивным и гипотензивным типами ортостатической реакции (табл. 2).

В группах наблюдения и сравнения изучали исходное частотное распределение и миграцию пациентов на этапах терапии в подгруппах по типам ортостатической реакции САД.

Полученные данные обрабатывали статистически. Для статистической оценки результатов использовали частотные соотношения (% и их отклонения —  $\sigma$ ) и параметрические критерии (среднее значение —  $M$  и стандартное отклонение —  $sd$ ). Для определения статистических различий количественных показателей в сформированных группах и подгруппах пациентов применяли  $t$ -критерий Стьюдента, при отсутствии нормального распределения — непараметрический  $U$ -критерий Манна–Уитни). Достоверными данные были признаны при уровнях значимости  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ .

**Результаты.** Коморбидная с ОА АГ отмечена у 44 % пациентов, т. е. почти у половины всей наблюдавшейся нами выборки. Частота коморбидности не зависела от пола и увеличивалась с возрастом, так как при АГ + ОА средний возраст пациентов был на 5 лет выше, чем при ИАГ ( $p < 0,05$ ), табл. 1.

У пациентов сравниваемых групп преобладала умеренная АГ ( $p < 0,05$ ) и значительно реже встречались мягкая и тяжелая степени АГ ( $p > 0,05$ ). АГ II стадии, преобладавшая в обеих группах, достоверно чаще встречалась в группе больных АГ + ОА ( $p < 0,05$ ). В группе АГ + ОА у 54 % пациентов был диагностирован ОА II стадии, у 46 % — ОА III стадии.

В обеих сравниваемых группах пациентов наблюдались все три типа ортостатической реакции САД с преобладанием гипертензивного типа (табл. 2). Гипотензивный

Таблица 2. Распределение пациентов на подгруппы с учетом ортостатической реакции САД

Показатель	Подгруппы пациентов по типу ортостатической реакции САД					
	гипертензивный		изотензивный		гипотензивный	
	АГ + ОА	ИАГ	АГ + ОА	ИАГ	АГ + ОА	ИАГ
Кол-во пациентов	16	20	8	18	15	12
мужчины	4	9	5	6	2	5
женщины	12	11	3	12	13	7
Возраст, лет	63±8	55±11*	59±17	57±10	60±10	55±8
Степень АГ, % ±σ						
мягкая	18±9	20±9	37±17	39±11	20±10	50±14 <sup>#</sup>
умеренная	70±11	50±11 <sup>#</sup>	26±15	33±11*	60±13	25±12 <sup>#</sup>
тяжелая	12±8	30±10 <sup>#</sup>	37±17	28±10 <sup>#</sup>	20±10	25±12*
Стадия АГ, % ±σ						
I	—	—	25±15	17±9*	6±6	33±13 <sup>#</sup>
II	100	100	75±15	83±9*	94±6	67±13 <sup>#</sup>
Стадия ОА, % ±σ						
I	—	—	—	—	—	—
II	50±12	—	50±18	—	60±13	—
III	50±12	—	50±18	—	40±13	—

\* p&lt;0,05; # p&lt;0,01.

тип ортостатической реакции САД чаще встречался в группе больных АГ + ОА, а изотензивный — в группе лиц с ИАГ. Возраст пациентов при АГ + ОА был выше, чем при ИАГ в подгруппах с гипертензивным (p<0,05) и гипотензивным (p>0,05) типами ортостатической реакции САД. Существенной разницы между подгруппами пациентов с различными типами ортостатической реакции САД по половым признакам не обнаружено.

До начала терапии квалифицированная гипертензивная ортостатическая реакция САД при ИАГ имела место у 5 пациентов, при АГ + ОА не наблюдалась, квалифицированная гипотензивная ортостатическая реакция была у 2 пациентов при АГ + ОА и у 3 — при ИАГ.

В подгруппах пациентов с гипертензивным типом ортостатической реакции САД преобладала умеренная АГ при АГ + ОА и ИАГ. В группе АГ + ОА реже всего наблюдалась тяжелая АГ, в группе ИАГ — мягкая. В подгруппах пациентов с изотензивным типом ортостатической реакции в группе АГ + ОА преобладали тяжелая и мягкая АГ, в группе ИАГ — мягкая АГ. Значительно реже при АГ + ОА встречалась умеренная АГ, а при ИАГ — тяжелая. В подгруппах паци-

ентов с гипотензивным типом ортостатической реакции умеренная АГ наблюдалась у большинства пациентов в группе АГ + ОА, тогда как в группе ИАГ преобладала мягкая АГ. При АГ + ОА наименьшей по частоте встречаемости были тяжелая и мягкая АГ, при ИАГ — тяжелая и умеренная.

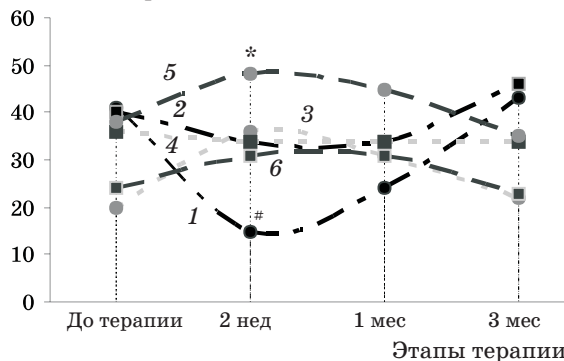
В подгруппах с гипертензивным типом ортостатической реакции САД АГ II стадии наблюдалась у всех пациентов (100 %) в группах АГ + ОА и ИАГ. В подгруппах пациентов с изотензивным типом ортостатической реакции также преобладала АГ II стадии, которая по частоте встречаемости была ниже в группе АГ + ОА, чем в группе ИАГ (p<0,05). АГ I стадии встречалась значительно реже АГ II стадии, но при этом в группе АГ + ОА с большей частотой, чем в группе ИАГ (p<0,05). В подгруппах пациентов с гипотензивным типом ортостатической реакции преобладала АГ II стадии, которая по частоте встречаемости была выше при АГ + ОА, чем при ИАГ (p<0,01). АГ I стадии встречалась значительно реже АГ II стадии, но при этом в группе АГ + ОА с меньшей частотой, чем в группе ИАГ (p<0,01).

В подгруппах с гипертензивным и изотензивным типами ортостатической реак-

ции САД ОА II и III стадий наблюдался с одинаковой частотой, а с гипотензивным типом ортостатической реакции превалировали пациенты с ОА II стадии.

Динамика типов ортостатической реакции САД на этапах терапии в выделенных группах АГ + ОА и ИАГ представлена на рисунке.

Частота встречаемости, %



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

Частота встречаемости гипертензивного типа ортостатической реакции САД на фоне терапии в течение первых 2 недель снижается при АГ + ОА в большей степени, чем при ИАГ ( $p < 0,01$ ), но в дальнейшем возрастает и к концу наблюдения оказывается меньшей при АГ + ОА, чем при ИАГ ( $p > 0,05$ ).

В первые 2 недели терапии частота встречаемости изотензивного типа ортостатической реакции при АГ + ОА немного возрастает, но к концу наблюдения возвращается к исходному уровню, в отличие от ИАГ, где она оставалась все время на одном уровне.

Частота встречаемости гипотензивного типа ортостатической реакции в обеих сравниваемых группах незначительно возрастает в первые 2 недели терапии ( $p < 0,05$ ), в дальнейшем плавно снижается и к концу наблюдения возвращается к исходному уровню.

В конце периода наблюдения (3 месяца от начала терапии) квалифицированная гипертензивная ортостатическая реакция САД возникла у 1 пациента при АГ + ОА, при ИАГ не стало ни 1 такого случая. В группе АГ + ОА квалифицированная гипотензивная ортостатическая реакция САД исчезла на фоне проводимой терапии и при ИАГ сохранилась лишь у 1 пациента.

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

На начальных этапах терапии при исходно изотензивном и гипертензивном типах ортостатической реакции САД миграция в другие типы при АГ + ОА происходила

Таблица 3. Миграция типов ОР САД в группах пациентов с АГ + ОА и ИАГ на этапах терапии

Ортостатическая реакция САД			АГ + ОА			ИАГ			
Исходный тип	кол-во пациентов до начала терапии		направление миграции	2 нед	1 мес	3 мес	2 нед	1 мес	3 мес
	АГ + ОА	ИАГ							
Гипотензивный	15	12	Гипотензивный	6	6	4	4	2	2
			Изотензивный	5	6	2	3	3	1
			Гипертензивный	1	2	3	3	3	4
Изотензивный	8	18	Гипотензивный	4	4	2	3	2	1
			Изотензивный	2	3	—	7	4	3
			Гипертензивный	1	3	5	2	3	5
Гипертензивный	16	20	Гипотензивный	5	2	2	4	5	3
			Изотензивный	5	—	1	3	4	3
			Гипертензивный	3	2	2	7	3	2

в большей степени, чем при ИАГ. На фоне лечения переход пациентов в изотензивный тип ортостатической реакции САД в группе АГ + ОА оказывался меньшим, чем переход пациентов с ИАГ. Спустя 3 месяца терапии переход в гипертензивный тип при АГ + ОА оказывался меньшим, чем при ИАГ.

**Обсуждение результатов.** Нами установлена высокая частота коморбидности АГ и ОА, рост коморбидности с возрастом, более тяжелое течение АГ в сочетании с ОА, что соответствует данным [12].

В группе АГ + ОА наблюдались более высокая степень и стадия АГ, чем в группе ИАГ, независимо от типа ортостатической реакции САД.

В группе ИАГ чаще всего встречались пациенты с гипертензивным типом ортостатической реакции, при этом изотензивный тип встречался не намного реже, а гипотензивный тип был лишь у небольшого количества пациентов. Наши данные совпадали с результатами исследования [7].

При АГ + ОА, как и при ИАГ, преобладал гипертензивный тип ортостатической реакции САД, а гипотензивный тип встречался в 1,5 раза чаще, чем при ИАГ. Большую частоту гипертензивного типа ортостатической реакции и меньшую — гипотензивного при АГ + ОА против ИАГ можно объяснить участием в развитии обоих заболеваний одних нервно-гуморальных механизмов [3]. Согласно данным многоцентровых клинических исследований, существует прямая взаимосвязь между степенью тяжести АГ и гипотензивным типом ортостатической реакции [13]. Результаты наших исследований подтверждают, что ОА усугубляет течение АГ.

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

Согласно нашим результатам, миграция типов ортостатической реакции САД при АГ + ОА происходила в большей степени, чем при ИАГ, при этом переход пациентов в изотензивный тип наблюдался лишь у небольшого числа пациентов. Следовательно, коморбидность с ОА в значительной мере способствует миграции типов ортостатической реакции в гипертензивный и гипотензивный типы. Это необходимо учитывать в каждом индивидуальном случае.

По данным [14, 15], квалифицированные гипер- и гипотензивные ортостатические реакции САД являются менее благоприятными с точки зрения риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Наблюдавшееся в нашем исследовании к концу периода наблюдения при АГ + ОА и ИАГ снижение частоты таких реакций свидетельствует, что использованные препараты и схемы терапии оказали положительное влияние на течение АГ одинаково при ИАГ и в сочетании с ОА.

#### **Выводы**

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

2. В группе больных коморбидной с остеоартрозом артериальной гипертензией наблюдались более высокие степень и стадия артериальной гипертензии, чем при изолированной артериальной гипертензии, независимо от типа ортостатической реакции САД.

3. До терапии при артериальной гипертензии с остеоартрозом, как и при изолированной артериальной гипертензии, преобладал гипертензивный тип ортостатической реакции САД, гипотензивный тип ортостатической реакции САД встречался в 1,5 раза чаще, чем при изолированной артериальной гипертензии.

4. Коморбидность артериальной гипертензии с остеоартрозом на этапах терапии усиливала миграцию типов ортостатической реакции систолического артериального давления в гипертензивный и гипотензивный типы.

5. Одинаково при артериальной гипертензии в сочетании с остеоартрозом и изолированной артериальной гипертензией к концу периода наблюдения происходило одинаковое снижение неблагоприятных квалифицированных ортостатических реакций САД.

6. Использованные препараты и схемы терапии оказали одинаково положительное влияние на течение артериальной гипертензии при артериальной гипертензии с остеоартрозом и изолированной артериальной гипертензии вне зависимости от исходно более тяжелого ее состояния у пациентов с АГ + ОА.

**Перспективы последующих исследований в данном направлении.** Представляется целесообразным исследование изменений ортостатической реакции диастолического и пульсового артериального давления на

етапах терапії артеріальної гіпертензії, поєднаної з остеоартрозом, для посліду-

ючого удосконалення якості діагностики і лікування даного контингенту пацієнтів.

### Література

1. *Joel M.* Coexisting conditions and management of hypertension / M. Joel, M. D. Gore // *J. Watch Cardiology*. — 2008. — V. 521. — P. 5.
2. *Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives / Ph. S. Wang, J. Avorn, M. A. Brookhart [et al.]* // *Hypertension*. — 2005. — V. 46 (2). — P. 273–279.
3. *Солдатенко И. В.* Социально-экономическая значимость и факторы риска остеоартроза и артериальной гипертензии: общего гораздо больше, чем отличий / И. В. Солдатенко, Н. И. Яблучанский // *Вестник ХНУ им. В. Н. Каразина*. — 2008. — № 831. — С. 104–111.
4. *Недогода С. В.* Возможности и перспективы Лодоза в лечении систолической артериальной гипертензии / С. В. Недогода // *Consilium Medicum*. — 2009. — № 1. — С. 15–20.
5. *Levy D.* Framingham Heart Study 100 K Project: Genome-wide Associations for Blood Pressure and Arterial Stiffness / D. Levy, M. G. Larson, E. J. Benjamin // *BMC Med. Genet.* — 2007. — V. 8, suppl. 1. — P. S3.
6. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group // *JAMA*. — 1982. — V. 248. — P. 1465–1477.
7. *Гарькавий П. А.* Типы ортостатических реакций систолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией / П. А. Гарькавий, А. Ю. Егорова, Н. И. Яблучанский // *Вестник ХНУ им. В. Н. Каразина*. — 2007. — № 774. — С. 89–93.
8. Міністерство охорони здоров'я України — Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії // *Здоров'я України*. — 2005. — № 117. — С. 25–27.
9. *Коваленко В. Н.* Ревматические заболевания: итоги пленума правления Ассоциации ревматологов Украины / В. Н. Коваленко, Н. А. Корж, С. И. Герасименко // *Здоров'я України*. — 2007. — № 21. — С. 13–15.
10. Міністерство охорони здоров'я України — Протокол надання медичної допомоги хворим із гіпертонічною хворобою (есенціальною артеріальною гіпертензією) I–II стадії // *Ліки України*. — 2009. — № 4. — С. 5–6.
11. Міністерство охорони здоров'я України — Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом (ОА) // *Український ревматологічний журнал*. — 2007. — № 1. — С. 74–75.
12. *Лыгина Е. В.* Клинические аспекты и оптимизация фармакотерапии у больных с гипертонической болезнью в сочетании с остеоартрозом : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Е. В. Лыгина. — Рязань, 2007. — 26 с.
13. *Fedorowski A.* Orthostatic hypotension in genetically related hypertensive and normotensive individuals / A. Fedorowski, Ph. Burri, O. Melander // *J. of Hypertension*. — 2009. — V. 27. — P. 976–982.
14. *Witteaman J. C. M.* Orthostatic hypotension linked to increased mortality risk in elderly / J. C. M. Witteaman // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2008. — V. 56. — P. 1816–1820.
15. *Satoshi Hoshide.* Orthostatic hypertension detected by self-measured home blood pressure monitoring: a new cardiovascular risk factor for elderly hypertensive's / Satoshi Hoshide, Yoshio Matsui, Seiichi Shibasaki // *Hypertension Research*. — 2008. — V. 31. — P. 1509–1516.

*І.В. Солдатенко, М.І. Яблучанський*

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

Вивчено особливості ортостатичних реакцій (ОР) систолічного артеріального тиску (САТ) коморбідної з остеоартрозом (ОА) артеріальної гіпертензії (АГ) на етапах терапії. Показано, що коморбідна з ОА АГ зустрічалася у половини пацієнтів, при цьому в групі АГ + ОА спостерігалися більш високі ступінь і стадія АГ, ніж у групі ізольованої АГ (ІАГ), незалежно від типу ортостатичної реакції САТ. До терапії в обох групах переважав гіпертензивний тип ортостатичної реакції, гіпотензивний тип при АГ + ОА зустрічався в 1,5 раза частіше, ніж при ІАГ. Коморбідність АГ з ОА на етапах терапії посилювала міграцію типів ортостатичної реакції САТ у гіпертензивний та гіпотензивний типи. При АГ + ОА та ІАГ до кінця періоду спостереження відбувалося однакове зниження несприятливих кваліфікованих ортостатичних реакцій САТ. Використані препарати та схеми терапії однаково позитивно впливали на перебіг АГ при АГ + ОА і ІАГ незалежно від початкового більш тяжкого її стану у пацієнтів з АГ + ОА.

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

---

*I.V. Soldatenko, N.I. Yabluchanskiy*

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

The features of orthostatic reaction (OR) systolic blood pressure (SBP) comorbid hypertension (H) with osteoarthritis (OA) at the stages of therapy. It was shown, that H comorbid with OA was observed in half of patients, while in group H + OA observed higher level and stage of H than in the SH (single H) group regardless of the type OR SBP. Prior to therapy in both groups, dominated hypertensive type OR SBP, hypotensive type in H + OA met in 1,5 times more frequently than in SH. Comorbidity of H with OA enhanced the migration of type OR SBP in hypertensive and hypotensive types. When H + OA and SH at the end of the observation period occurred the same reduction of adverse qualified OR SBP. Used drugs and therapies have the same positive effect on the course of hypertension in the H + OA and SH, regardless of the initially more severe condition of patients with H + OA.

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

*Поступила 19.01.10*

*Я.Ю. Самбург*

## ВПЛИВ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛУ НА КОРЕКЦІЮ ВТОРИННОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК І АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

Порушення мінерального обміну при хронічній хворобі нирок відбувається на початкових стадіях захворювання. Коливання рівнів кальцію і фосфору сироватки крові призводять до розвитку вторинного гіперпаратиреозу. Наведено результати досліджень, що стосуються ролі прогресування хронічної хвороби нирок і артеріальної гіпертензії в розвитку вторинного гіперпаратиреозу. Встановлено характер змін рівня паратиреоїдного гормону в крові у залежності від застосування у терапії альфакальцидолу.

**Ключові слова:** *хронічна хвороба нирок, артеріальна гіпертензія, мінеральний обмін, паратиреоїдний гормон, альфакальцидол.*

Серцево-судинні події і смертність зростають при зниженні швидкості клубочкової фільтрації менше 60 мл/хв [1]. Особливо це стосується пацієнтів, що знаходяться на гемодіалізі, смертність яких від серцево-судинних ускладнень збільшується в 10–20 разів [2, 3]. Це обумовлено зростанням кількості хворих з артеріальною гіпертензією (АГ), поширеністю цукрового діабету, старінням населення [4]. Однією з найбільш важливих проблем, що виникають у даній категорії хворих, є корекція фосфорно-кальцієвого обміну і вторинного гіперпаратиреозу. В останні часи клініцисти все частіше беруть до уваги порушення фосфорно-кальцієвого обміну при хронічній хворобі нирок (ХХН). Порушення обміну кальцію і фосфатів виникають вже на початкових стадіях ХХН і сприяють розвитку вторинного гіперпаратиреозу [5]. Діагноз вторинного гіперпаратиреозу визначається на підставі біохімічних методів дослідження: вмісту паратиреоїдного гормону (ПТГ) у сироватці крові хворого у поєднанні з гіперкальціємією. Рівень іонізованого кальцію у здорової людини підтримується в достатньо вузьких межах і регулюється кальцій-ПТГ гомеостатичною системою [6]. ПТГ секретується водночас у відповідь на зниження рівня іонізованого кальцію сироватки крові, концентрація якого визначається Са-чутливими рецепторами. Са-чутливі рецептори відповідають за індикацію рівня кальцію у паратиреоїдних залозах і являють собою трансмембранні домени протеїну. Існує зворотний зв'язок між рівнем іонізованого

кальцію і концентрацією ПТГ. Збільшення секреції ПТГ сприяє підвищенню концентрації кальцію в сироватці крові за рахунок резорбції кісткової тканини, зниженню сечової екскреції кальцію, збільшенню абсорбції кальцію в кишечнику шляхом прискорення темпів секреції кальцитріолу. Наведені зміни приводять до нормалізації вмісту іонізованого кальцію сироватки крові. Важливе значення в розвитку вторинного гіперпаратиреозу відіграє зниження експресії Са-чутливих протеїнів, порушення синтезу кальцитріолу, вмісту фосфатів, що зв'язують іонізований кальцій [7].

Мета дослідження — оцінка функціонального стану прищитовидної залози і вивчення характеру змін ПТГ у сироватці крові хворих з ХХН у залежності від наявності у схемі лікування альфакальцидолу.

**Матеріал і методи.** Шляхом рандомізації були відібрані хворі, що знаходились на лікуванні в терапевтичному відділенні з нефрологічними ліжками ХМКЛШНМД і на лікуванні у міського нефролога на базі міської клінічної лікарні № 2. Діагноз ХХН верифіковано на підставі скарг хворого, анамнезу, даних клінічного і лабораторного обстежень. Функціональний стан нирок оцінювали згідно з вимогами 2-го національного з'їзду нефрологів України (Харків, 2005) за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ). ХХН 1-ї стадії діагностується у хворих з ознаками пошкодження нирок і ШКФ 90 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, 2-ї стадії — при ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, 3-ї стадії — при ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, 4-ї стадії — при

ШКФ 15–29 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, 5-ї стадії — при ШКФ нижче 15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> або діалізі [8]. У групу спостереження включали хворих ХХН 1–3-ї стадій. Захворюваннями, які стали чинником розвитку ХХН, були гломерулонефрит, пієлонефрит і діабетична нефропатія. Критеріями виключення були вік хворих більше 60 років, менопауза у жінок, супутня соматична патологія. Контрольну групу становили 15 практично здорових осіб, порівнянних за статтю і віком з обстеженими хворими. Хворі знаходилися під спостереженням протягом 1 року. В залежності від схеми лікування хворі були розподілені на дві групи: 1-ша — 19 чоловік, які отримували основну терапію: блоатором рецептора ангіотензину II лозартаном (25–50 мг), індапамідом, фуросемідом — і альфакальцидол (0,25 мкг на добу), 2-га — 17 чоловік, що отримували вказані препарати без включення в схему лікування альфакальцидолу впродовж 1 року спостереження.

Клініко-лабораторні показники обстежених пацієнтів подані в таблиці.

*Клінічна характеристика обстежених хворих*

Показник	Група хворих	
	1-ша	2-га
Чоловіки / жінки	7/12	6/11
Середній вік, років	36,5±12,8	34,2±11,3
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	77,1±2,9	79,6±3,2
Пієлонефрит		
%	35	38
абс.	7	6
Гломерулонефрит		
%	49	45
абс.	9	8
Діабетична нефропатія		
%	16	17
абс.	3	3

Рівень ПТГ визначали твердофазним імуноферментним методом з використанням спеціальних наборів — DSL-10-8000 ACTIVE I-PTH Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (USA).

Отримані дані статистично оброблені. Значення досліджуваних показників представлені як середні ± стандартне відхилення. Результати вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

**Результати.** Аналіз отриманих даних показав, що до лікування загальний показник ПТГ у групі досліджуваних хворих на ХХН був вірогідно ( $p < 0,001$ ) вище, ніж в контрольній групі, і становив (230,54±67,77) пг/мл проти (33,48±12,34) пг/мл.

Було проведено аналіз зв'язків між показниками ПТГ і нозологічними одиницями до лікування. У хворих на гломерулонефрит і пієлонефрит, порівнянних за стадією захворювання, статтю і віком, виявлена достовірна відмінність між показником ПТГ, яка виявлялася вищим рівнем ПТГ при гломерулонефриті [(263,24±22,5) пг/мл], ніж при пієлонефриті [(103,2±17,4) пг/мл],  $p < 0,05$ . При діабетичній нефропатії рівень ПТГ до лікування становив (69,6±14,5) пг/мл, що у 4 рази нижче, ніж при гломерулонефриті, і на 35 % менше даного показника при пієлонефриті. Показники ПТГ при всіх нозологічних одиницях мали вірогідно більші значення ( $p < 0,05$ ), ніж у контрольній групі.

При аналізі функціонального стану паращитовидної залози до лікування виявлена прямо пропорційна залежність між наявністю артеріальної гіпертензії (АГ) і рівнем ПТГ у сироватці крові. В групі хворих на ХХН з АГ концентрація ПТГ була значно (у 4 рази) вище [(244,07±25,67) пг/мл], ніж у групі хворих без АГ [(61,82±3,68) пг/мл].

Після проведеної терапії у 1-й групі хворих на ХХН, що отримували альфакальцидол, відмічено вірогідне ( $p < 0,05$ ) зменшення показника ПТГ до (203,04±12,06) пг/мл. Рівень ПТГ у хворих даної групи на 17 % знизився відносно початкового. Дані показники вказують на позитивний вплив застосування альфакальцидолу у даній категорії хворих. При аналізі динаміки рівня ПТГ у пацієнтів з ХХН 2-ї групи, що не приймали альфакальцидол, встановлено, що він збільшився до (304,61±24,50) пг/мл, що перевищує первинний показник на 19 %. Різниця рівня ПТГ у двох групах спостереження після лікування впродовж 1 року становить (101,57±15,40) пг/мл. Результати дослідження подані на рис. 1.

Під впливом лікування в кінці дослідження відбувалось вірогідне зменшення рівня ПТГ у сироватці крові у групах хворих, що були розподілені по нозологічних одиницях. У хворих 1-ї групи, що отримували альфакальцидол, при гломерулонефриті було відмічено зниження даного показника до (186,45±16,30) пг/мл, що на 29 % нижче рівня ПТГ до лікування. При пієлонефриті рівень ПТГ знижувався у всіх хворих і ста-

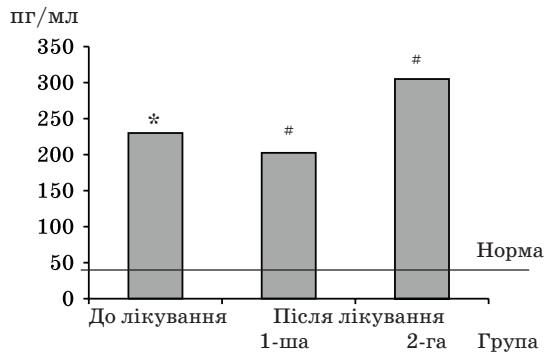


Рис. 1. Рівень ПТГ у здорових і хворих на ХХН: \*  $p < 0,001$  при порівнянні з контролем; #  $p < 0,05$  при порівнянні з показником до лікування.

новив ( $76,15 \pm 12,80$ ) пг/мл. Ці дані відрізняються від первинних на 24 %. У групі хворих з діабетичною нефропатією рівень ПТГ мав тенденцію до зниження до ( $63,4 \pm 6,8$ ) пг/мл. На тлі комплексного лікування хворих 2-ї групи, пацієнти якої не отримували альфакальцидол, відмічені більші показники ПТГ при всіх нозологічних формах, ніж у хворих 1-ї групи. Так, при гломерулонефриті рівень ПТГ збільшився до ( $340,4 \pm 17,8$ ) пг/мл, що на 25 % вище за первинний показник. У хворих на пієлонефрит відбулося вірогідне збільшення рівня гормону паращитовидної залози до ( $124,15 \pm 13,20$ ) пг/мл, тобто на 17 %. Порівняльний аналіз у хворих з діабетичною нефропатією не виявив вірогідних змін, але рівень ПТГ у сироватці крові мав тенденцію до збільшення до ( $76,4 \pm 7,8$ ) пг/мл (рис. 2).

**Обговорення результатів.** В даному дослідженні всі групи досліджуваних хворих на ХХН мали вірогідне ( $p < 0,05$ ) збільшення показників ПТГ. Даний факт можна пояснити тим, що вже на ранніх стадіях ХХН внаслідок навіть незначного підвищення рівня фосфатів у крові знижується концентрація іонізованого кальцію, що викликає

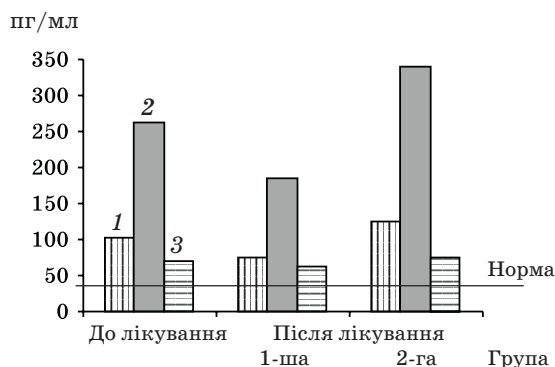


Рис. 2. Рівень ПТГ у сироватці крові хворих на пієлонефрит (1), гломерулонефрит (2), діабетичну нефропатію (3) у залежності від терапії;  $p < 0,05$ .

підвищення рівня ПТГ. Разом з тим підвищення рівня ПТГ при ХХН відіграє важливу роль не тільки у порушенні фосфорно-кальцієвого обміну з подальшим розвитком гіперпаратиреозу, а й у патогенезі кальцифікації судин і клапанів серця, гіпертрофії лівого шлуночка, дисфункції імунної системи, анемії, що істотно прискорює прогресування серцево-судинних порушень і вимагає адекватної корекції гіперпаратиреозу [9]. Наявність АГ відмічалась значним підвищенням рівня ПТГ. Прогресування нефросклерозу, що відбувається при АГ у хворих на ХХН, посилює дефіцит ферменту  $1\alpha$ -гідроксилази. Це призводить до зменшення синтезу кальцитріолу, гіпокальціємії і наростання секреції паратгормону [10]. Всі нозологічні форми ХХН супроводжувались підвищенням рівня ПТГ, що, у свою чергу, зумовлено порушенням фосфорно-кальцієвого обміну незалежно від етіології і патогенезу захворювання. Застосування альфакальцидолу ґрунтувалося на особливостях фармакокінетики і механізмі дії даного препарату. Активний метаболіт вітаміну Д швидко абсорбується з шлунково-кишкового тракту шляхом реакції  $25$ -гідроксилювання у печінці і перетворюється на кальцитріол — активну форму вітаміну Д. Таким чином, біотрансформація альфакальцидолу не вимагає гідроксилювання в нирках, що дозволяє використовувати його у пацієнтів з нирковою недостатністю [11]. Пригнічення секреції паратгормону кальцитріолом пов'язано з прямою дією на транскрипцію гена паратгормону, а також зі збільшенням концентрації іонізованого кальцію в крові і зростанням кількості кальцієвих рецепторів на мембранах клітин паращитовидних залоз. Усуваючи дефіцит кальцитріолу, активні метаболіти вітаміну  $D_3$  розривають порочне коло патогенезу вторинного гіперпаратиреозу.

Згідно з результатами нашого дослідження, хворі, що отримували терапію альфакальциолом, мали вірогідне ( $p < 0,05$ ) зниження рівня ПТГ у порівнянні з пацієнтами, що не одержували активний метаболіт вітаміну Д — альфакальцидол. Пацієнти з ХХН з центрів гемодіалізу, які одержували ін'єкційні форми вітаміну Д, також мають кращу виживаність (на 20 %), ніж хворі, які не одержують вітамін Д [10, 12]. Результати даного дослідження треба інтерпретувати з обережністю тому, що була невелика вибірка пацієнтів. Але вони дозволяють припускати, що метаболіти вітаміну

Д у пацієнтів з ХХН можуть надавати сприятливі ефекти, які не обмежуються впливом на функціональний стан паращитовидної залози і фосфорно-кальцієвий метаболізм.

Таким чином, своєчасне призначення активної форми метаболіту вітаміну D<sub>3</sub> позитивно впливає на корекцію вторинного гіперпаратиреозу у пацієнтів із хронічною нирковою патологією, що необхідно враховувати при лікуванні, а також дозволяє покращити не лише найближчі, а й віддалені результати функціонального стану паращитовидної залози у даної категорії хворих.

### Література

1. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / A. S. Go, G. M. Chertow, D. Fan [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — V. 351. — P. 1296–1305.
2. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality / R. Vanholder, Z. Massy, A. Argiles [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2005. — V. 20. — P. 1048–1056.
3. Свіщенко О. П. Артеріальна гіпертензія і патологія нирок / О. П. Свіщенко // Медична газета. — 2006. — № 13–14. — С. 12–15.
4. Locatelli F. The importance of early detection of chronic kidney disease / F. Locatelli, L. Del Vecchio, P. Pozzoni // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2002. — V. 17, suppl. 11. — P. 2–7.
5. Bilezikian J. P. Asymptomatic primary hyperparathyroidism / J. P. Bilezikian // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — V. 350. — P. 1246–1251.
6. Brown E. M. Extracellular calcium-sensing and extracellular calcium signaling / E. M. Brown, R. J. McClellan // *Physiol. Rev.* — 2001. — V. 81. — P. 239–297.
7. Rane F. Primary hyperparathyroidism — what the nephrologist should know — on update / F. Rane, K. Frank-Rane // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2007. — V. 22. — P. 696–699.
8. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* — 2002. — V. 39, № 2, suppl. 1. — 266 p.
9. Horl W. H. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes / W. H. Horl // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2004. — V. 19, suppl. 5. — P. 2–8.
10. Ritzerfeld M. Альфакальцидол в лечении почечной остеодистрофии / M. Ritzerfeld, M. Klasseser, H. Mann // *Остеопороз и остеопатии.* — 2003. — № 1. — С. 35–37.
11. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study / M. Teng, M. Wolf, M. N. Ofsthun [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2005. — V. 16, № 4. — P. 1115–1125.
12. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients / M. Wolf, A. Shah, O. Gutierrez [et al.] // *Kidney Int.* — 2007. — V. 72, № 8. — P. 1004–1013.

### Я.Ю. Самбург

#### ВЛИЯНИЕ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА НА КОРРЕКЦИЮ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Нарушение минерального обмена при хронической болезни почек происходит на ранних стадиях заболевания. Колебания уровней кальция и фосфора сыворотки крови приводят к развитию вторичного гиперпаратиреоза. Приведены результаты исследований, касающихся роли прогрессирования хронической болезни почек и артериальной гипертензии в развитии вторичного гиперпаратиреоза. Установлен характер изменений уровня паратиреоидного гормона в крови в зависимости от использования в терапии альфакальцидола.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, минеральный обмен, паратиреоидный гормон, альфакальцидол.

### Ya.Yu. Samburg

#### INFLUENCE OF ALPHACALCIDOL ON THE CORRECTION OF THE SECOND HYPERPARATHYROIDISM AT PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEYS DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION

Violation of mineral metabolism at chronic kidneys disease takes place in the early stages of the disease. The vibrations of calcium and phosphorus levels in blood serum result in development of secondary hyperparathyroidism. The results of researches, touching the role of progress of chronic kidneys disease and arterial hypertension in development of the secondary hyperparathyroidism, are shown. Character of changes of parathyroid hormone level in blood is determined depending on the therapy by alphacalcidol.

**Key words:** chronic disease of kidneys, arterial hypertension, mineral metabolism, parathyroid hormone, alphacalcidol.

Поступила 02.12.09

*М.Н. Кочуева, А.С. Шалимова, А.П. Браславская*

## ПОДХОДЫ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Представлены данные о подходах к медикаментозной коррекции диастолической сердечной недостаточности. Отмечена целесообразность использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов к ангиотензину II. Для разработки эффективных методов лечения больных с диастолическим вариантом сердечной недостаточности обоснована необходимость изучения механизмов ее развития и влияния на них различных схем медикаментозной терапии.

**Ключевые слова:** диастолическая сердечная недостаточность, медикаментозная коррекция.

Проблема лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) сердца остается «белым пятном» современной кардиологии [1–3]. Наличие сохраненной систолической функции ЛЖ в большинстве крупных контролируемых исследований по ХСН было критерием исключения, поэтому рекомендации по лечению больных с ХСН, строящиеся на основе «медицины доказательств», касались в основном систолической формы синдрома. Что же касается диастолической сердечной недостаточности (СН), то не доказано непосредственное однозначное влияние ни одного лекарственного препарата на основные детерминанты диастолического наполнения желудочков сердца, и суждения о патогенетической терапии больных с диастолической СН преждевременны [2, 4–6].

Данные литературы о влиянии диуретиков на диастолическую функцию ЛЖ сердца малочисленны и противоречивы. Широко используемые при систолической СН диуретики могут быть полезны и при диастолической в целях эффективного контроля венозного легочного давления, но в условиях рестриктивного типа трансмитрального кровотока, когда возрастает значимость высокого давления в левом предсердии для поддержания сердечного выброса. Использование диуретиков оправдано лишь до появления признаков «фиксации» сердечного выброса (быстрой утомляемости при нагрузках) и в небольших дозах [2, 4–6].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ) наряду

с другими блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА II), альдостероном максимально приблизились к тому, чтобы стать первым классом препаратов, рекомендованных к лечению пациентов с диастолической СН, т. е. рассматриваться в качестве средств ее патогенетической терапии. Эффективность ингибиторов АПФ значима прежде всего у пациентов именно с гипертонической болезнью (ГБ) — заболеванием-«синонимом» диастолической дисфункции (ДД) и наиболее частой причиной развития диастолической СН [2, 7, 8]. Эта группа препаратов наиболее эффективно воздействует на гипертрофию ЛЖ, что является следствием не только устранения гемодинамических стимулов роста миокарда (универсального свойства всех антигипертензивных препаратов), но и специфического воздействия на патогенетические звенья ДД [2, 4–7]. Несмотря на ожидаемую эффективность ингибиторов АПФ при лечении больных ГБ с ДД ЛЖ, данные литературы оказались противоречивыми [8–13]. Сообщения о влиянии АРА II на диастолическую функцию ЛЖ у больных ГБ немногочисленны и неоднозначны. Описано незначительное влияние лозартана на диастолическую функцию ЛЖ сердца у больных ГБ [13]. В настоящее время закончено плацебо-контролируемое исследование по оценке влияния АРА II кандесартана на выживаемость больных с диастолической СН — CHARM-preserved, по результатам которого достоверного снижения риска сердечно-сосудистой смертности больных выявлено не было, однако имело место досто-

верное снижение количества госпитализаций по поводу обострений декомпенсации СН при лечении лозартаном, по сравнению с применением плацебо [3, 6]. Ни ингибиторы АПФ, ни АРА II пока не доказали своей способности улучшать прогноз больных с диастолической СН [6]. В целом от АРА II следует ожидать определенного превосходства над ингибиторами АПФ в воздействии на процессы интерстициального ремоделирования [6].

Сердечные гликозиды увеличивают сократимость миокарда посредством повышения концентрации ионов кальция в цитозоле кардиомиоцитов и теоретически не могут способствовать улучшению процессов релаксации, что подтверждают экспериментальные исследования [14–16]. Пациентам с диастолической СН и синусовым ритмом дигоксин в целом не показан [2, 6], хотя имеются данные о том, что применение дигоксина ассоциируется со снижением госпитализаций из-за декомпенсации СН с сохраненной фракцией выброса на 30 %, о способности гликозидов уменьшать степень гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) в ответ на его гемодинамическую перегрузку и влиять на сопутствующие изменения коллагеновой архитектоники, а также сообщения о нейрогормональных эффектах дигоксина, связанных с повышением чувствительности синоатриальных и кардиопульмональных барорецепторов, down-регуляция которых может частично отвечать за нейрогормональную активацию при СН, и о возможном снижении под влиянием дигоксина активности симпатoadреналовой системы у пациентов с СН и сохраненной систолической функцией ЛЖ. Вместе с тем, подобная информация требует тестирования в рамках клинических испытаний и детального анализа [2, 12, 16].

Большой интерес представляет проблема лечения больных ГБ с ДД ЛЖ сердца, так как ГБ является одной из наиболее распространенных причин диастолической СН [4, 17–23]. Учитывая, что диастолическая функция ЛЖ имеет 2 основных детерминанты в виде релаксации и пассивных эластических свойств, логичны попытки повлиять на нее через эти составляющие, однако непосредственные воздействия на процессы активного расслабления могут представляться неоднозначно позитивными, а в воздействии на жесткостные характеристики миокарда ЛЖ посредством блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы еще

много неясного [2]. В первую очередь возможны попытки использования препаратов группы антагонистов кальция, уменьшающих количество ионов кальция, которое необходимо удалить из цитоплазмы кардиомиоцитов во время диастолы и тем самым облегчить протекание процессов расслабления. Однако относительное «недозаполнение» саркоплазматического ретикулума ионами кальция может быстро отозваться снижением сократимости миокарда. Данные литературы о влиянии антагонистов кальция на состояние диастолической функции ЛЖ у больных ГБ весьма неоднозначны. Их разная эффективность в отношении регресса гипертрофии ЛЖ, возможно, частично объясняет неоднозначность их влияния на диастолическую функцию ЛЖ сердца [2, 5, 21]. Имеются сообщения о наиболее выраженном влиянии верапамила на гипертрофию ЛЖ, что связывают как с его прямым действием на миокард, так и с его вазодилатирующим эффектом [22]. Несмотря на данные о наибольшей эффективности верапамила в улучшении диастолического наполнения желудочков сердца у больных ГБ, назначение верапамила больным с диастолической СН может быть рекомендовано только в случае непереносимости бета-адреноблокаторов и с известными ограничениями [6, 15, 17, 19]. Данные литературы о влиянии дилтиазема на диастолическую функцию ЛЖ противоречивы. По данным [9], что при выраженном влиянии на АД дилтиазем существенно не влияет на параметры диастолической функции ЛЖ даже при длительном приеме, что, возможно, связано с его меньшей возможностью, чем у верапамила, снижать степень ГЛЖ. Другие исследователи описывают положительное влияние дилтиазема на состояние диастолической функции ЛЖ у больных ГБ [21]. Ряд авторов отмечают улучшение диастолической функции ЛЖ сердца при назначении больным ГБ никардипина, нимодипина, исрадипина, амлодипина, фелодипина, манадипина [19, 23]. При этом имеются сообщения, в которых отрицаются положительное влияние амлодипина на характер трансмитрального кровотока у больных ГБ [10]. Исследования с одновременной катетеризацией левых отделов сердца показали, что антагонисты кальция, не влияя на податливость ЛЖ, могут ухудшать процессы активной релаксации [9].

Не меньше противоречий во влиянии на диастолическую функцию ЛЖ сердца у

больных ГБ открывается при анализе литературы, посвященной оценке эффективности у них бета-адреноблокаторов. Ряд авторов отмечает положительное влияние на диастолическую функцию ЛЖ при ГБ как неселективных, так и кардиоселективных бета-адреноблокаторов, указывая на эффективность монотерапии ими [15, 17, 20]. Имеются данные о положительном влиянии на диастолическую функцию ЛЖ сердца у больных ГБ тридцатидневного курса монотерапии селективным с частичной  $\beta$ -2-стимулирующей активностью бета-адреноблокатором «Целипролол» [9]. При этом указания на выраженное корригирующее влияние на диастолическую функцию ЛЖ у больных ГБ одними авторами опровергаются данными других исследователей [20]. И все же большинство авторов сообщает о благоприятном влиянии селективных и неселективных бета-адреноблокаторов на диастолическое наполнение ЛЖ [15, 17], уточняя, что урежение синусового ритма должно являться первоочередной мерой лишь у пациентов с изолированным нарушением активной релаксации [2]. Использование бета-адреноблокаторов у больных с диастолической СН показано при изолированном нарушении процессов расслабления миокарда, когда удлинение диастолы создает предпосылки для полного завершения исходно нарушенных процессов активной релаксации. Удлинение же диастолы в усло-

виях ригидного ЛЖ будет способствовать возникновению диастолической митральной регургитации и еще большему повышению давления в левом предсердии [2, 17]. Имеются сообщения о положительном влиянии триметазида на диастолическую функцию сердца [22]. Существуют утверждения, что курсовое лечение пролонгированной формой изосорбид-5-моонитрата оказывает «модулирующее» влияние на диастолическую функцию ЛЖ у больных ишемической болезнью сердца, позволяя добиться снижения давления наполнения и уменьшения клинических проявлений СН [9, 12]. Одновременно, по мнению авторов [19, 23], нитросорбид, назначаемый больным постинфарктным кардиосклерозом, не влияет на диастолическую функцию ЛЖ сердца и активность нейрогуморальных систем.

Таким образом, сведения по лечению больных с диастолической СН весьма ограничены из-за отсутствия достаточного количества рандомизированных проспективных исследований у данной категории больных. Результаты небольших клинических исследований свидетельствуют в пользу целесообразности использования препаратов из групп ингибиторов АПФ и АРА II.

Для разработки схем рациональной фармакотерапии больных с диастолическим вариантом СН необходимо дальнейшее изучение механизмов ее развития и влияния на них различных схем медикаментозной терапии.

### Литература

1. Амосова Е. Н. Эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных с диастолической сердечной недостаточностью и ее зависимость от дозы препарата / Е. Н. Амосова, Я. В. Шпак, И. В. Колесников // Укр. кардіол. журн. — 2007. — № 1. — С. 14–21.
2. Беленков Ю. Н. Должны ли мы лечить диастолическую сердечную недостаточность так же, как и систолическую? / Ю. Н. Беленков, А. Г. Овчинников // Сердечная недостаточность. — 2004. — Т. 5, № 4 (26). — С. 116–121.
3. Воронков Л. Г. Кандесартан у лікуванні хворих із хронічною серцевою недостатністю: огляд можливостей та власний досвід / Л. Г. Воронков, Л. А. Ковалевська // Укр. кардіол. журн. — 2005. — № 3. — С. 17–22.
4. Беленков Ю. Н. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность / Ю. Н. Беленков, Ф. Т. Агеев, В. Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. — 2000. — Т. 1, № 2. — С. 40–44.
5. Белоусов Ю. Б. Диастолическая дисфункция левого желудочка при хронической сердечной недостаточности: вопросы патогенеза, диагностики, лечения / Ю. Б. Белоусов, Н. Ю. Ханина, А. А. Упницкий // Клиническая медицина. — 2001. — Т. 79, № 2. — С. 17–21.
6. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Сердечная недостаточность. — 2007. — Т. 8, № 1 (39). — С. 4–41.
7. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при артериальной гипертензии (по материалам XVII–XXI конгрессов Европейского общества кардиологов) / А. И. Мартынов, О. Б. Степура, А. Н. Гаджиев [и др.] // Клиническая медицина. — 2001. — Т. 79, № 6. — С. 71–73.
8. Хроническая сердечная недостаточность: вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза (гемодинамические, нейрогуморальные, иммунные, генетические аспекты), диагностики и лечения : [учебное пособие] / В. В. Калюжин, О. В. Калюжин, А. Т. Тепляков, А. В. Караулов. — М. : ООО Мед. информ. агентство, 2006. — 288 с.

9. Aronow W. S. Treatment of systolic and diastolic heart failure in the elderly / W. S. Aronow // J. Am. Medical Directors Association. — 2006. — V. 7. — P. 29–36.
10. Beltman F. Two-year follow-up study to evaluate the reduction of left ventricular mass and diastolic function in mild to moderate diastolic hypertensive patients / F. Beltman, W. Heesen, A. Smit // J. Hypertens. — 1998. — V. 16, suppl. 6. — P. 15–19.
11. Beta-blocker infusion did not improve left ventricular diastolic function in myocardial infarction: a Doppler echocardiography and cardiac catheterization study / B. Caramelli, R. dos Santos, H. Abensur [et al.] // Clin. Cardiol. — 1993. — V. 16. — P. 809–814.
12. Brutsaert D. L. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications heart function / D. L. Brutsaert, S. U. Sys, T. C. Gillebert // J. Am. Coll. Cardiol. — 1993. — № 22 (1). — P. 318–325.
13. Carusio D. Effect of AT1-receptor inhibitor losartan on impaired diastolic filling in human hypertension / D. Carusio, F. D'Isanto, C. Del Piano // J. Hypertens. — 1999. — V. 17, suppl. 3. — P. 219.
14. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure. The ancillary digitalis investigation group trial / A. Ahmed, M. W. Rich, J. L. Fleg [et al.] // Circulation. — 2006. — V. 114. — P. 397–403.
15. Different effects of carvedilol, metoprolol and propranolol on left ventricular remodeling after coronary stenosis or after permanent coronary occlusion in rats / H. Yaoita, A. Sakabe, K. Maehara, Y. Maruyama // Circulation. — 2002. — V. 105. — P. 975–980.
16. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial / A. Ahmed, M. W. Rich, T. E. Love [et al.] // Eur. Heart J. — 2006. — V. 27 (2). — P. 178–186.
17. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC) / A. Bergström, B. Andersson, M. Edner [et al.] // Eur. J. Heart Failure. — 2004. — V. 6. — P. 453–461.
18. Effects of losartan on blood pressure and left ventricular mass in essential hypertension / C. Cuspidi, L. Lonati, L. Sampieri [et al.] // High Blood Pressure. — 1998. — V. 7, № 2. — P. 162–164.
19. Little W. C. Therapy for diastolic heart failure / W. C. Little, S. Brucks // Progress in Cardiovascular Diseases. — 2005. — V. 47. — P. 380–388.
20. Reduced diastolic function in hypertensive left ventricular hypertrophy: improvement by AT1-blockade and beta-blockade / R. Muller-Brunote, M. Eddner, K. Malmqvist [et al.] // J. Hypertens. — 1999. — V. 17, suppl. 3. — P. 192.
21. The trend of left ventricular diastolic filling in essential hypertension patients under treatment with diltiazem / E. A. Matova, E. P. Svshchenko, A. I. Kaverchan [et al.] // J. Hypertens. — 1999. — V. 17, suppl. 3. — P. 256.
22. Treatment of diastolic dysfunction in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy / E. Molinero, N. Murga, J. D. Sagastagoitia [et al.] // J. Hum. Hypertens. — 1998. — V. 12, suppl. 1. — P. 1–2.
23. Zile M. R. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part I. Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function / M. R. Zile, D. I. Brutsaert // Circulation. — 2002. — V. 105. — P. 1387–1393.

*М.М. Кочуєва, Г.С. Шалімова, А.П. Браславська*

#### ПІДХОДИ ДО МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ДІАСТОЛІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Подано дані, що стосуються підходів до медикаментозної корекції діастолічної серцевої недостатності. Відмічено доцільність використання інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту і блокаторів рецепторів до ангіотензину II. Для розробки ефективних методів лікування хворих з діастолічним варіантом серцевої недостатності обґрунтовано необхідність вивчення механізмів її розвитку і впливу на них різних схем медикаментозної терапії.

*Ключові слова:* діастолічна серцева недостатність, медикаментозна корекція.

*М.М. Кочуєва, А.С. Шалімова, А.П. Браславська*

#### APPROACHES TO MEDICAMENTAL CORRECTION OF DIASTOLIC HEART FAILURE

The results of the approaches to medicament correction of diastolic heart failure were provided. Expedience of the angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor antagonists use was shown. For development of effective methods of treatment of patients with the diastolic heart failure the necessity of study of mechanisms of its development and influence on them of different charts of medicament therapy was grounded.

*Key words:* diastolic heart failure, medicament correction.

Поступила 10.12.09

*Ю.О. Ковальова*

## АКТИВНІСТЬ ГУМОРАЛЬНИХ ФАКТОРІВ, ЛЕПТИНУ І ТОНУСУ СУДИН У ХВОРИХ НА СТЕНОКАРДІЮ З ОЖИРІННЯМ

*Харківський національний медичний університет*

У хворих на стенокардію з підвищеною масою тіла й ожирінням ендотеліальна дисфункція є основним передвісником виникнення кардіоваскулярних захворювань і предиктором атеросклеротичних змін судинної стінки. Вивчено стан комплексу інтима–медіа магістральних судин, вміст у сироватці крові лептину, фактора Віллебрандта і метаболітів оксиду азоту (нітрозотіолів) у 108 хворих на стенокардію в залежності від розвитку ожиріння. У хворих на стабільну стенокардію встановлено переважання констрикторних реакцій гладеньком'язових клітин плечової артерії у порівнянні з даними у контролі, більш виражене при ожирінні. У хворих на нестабільну стенокардію також було виявлено виражене підвищення вмісту фактора Віллебрандта і зниження рівня експресії нітрозотіолів, що і призводить до переважання вазоконстрикторних реакцій судин. Ще більш значними виявлялися зміни цих показників у хворих на нестабільну стенокардію з ожирінням. Це свідчить про вираженість порушень метаболізму фактора Віллебрандта і метаболітів оксиду азоту в судинній стінці, яка наростає в міру дестабілізації стенокардії і розвитку ожиріння. Рівень лептину у хворих на стенокардію з ожирінням наростає однонаправлено з підвищенням індексу маси тіла.

**Ключові слова:** *стенокардія, плечові артерії, ендотелій, лептин, фактор Віллебрандта, нітрозотіоли.*

Синдром стенокардії у поєднанні з ожирінням знаходиться в центрі уваги сучасної медицини у зв'язку з ранньою інвалідацією, підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень і передчасною смертністю порівняно із загальною популяцією. За даними ВООЗ, близько 30 % страждають через надмірну масу тіла. Ожиріння є незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Жирова тканина розглядається не тільки як тканина для розміщення жиру, а й як активний орган енергетичного гомеостазу. Був виділений термін «адипоцитокіни», щоб описати біоактивні фактори (лептин та ін.), які виділяються із жирової тканини і впливають на функцію інших тканин організму [1, 2]. Розвиток коронарної недостатності супроводжується порушеннями базального тону судин, зниженням перфузії тканин, порушенням обміну вазоактивних сполук, які справляють дію на стінки судин, порушенням скорочувальної функції серця [3].

Експериментальні та клінічні дослідження останніх років підтверджують теорію про важливий причинно-наслідковий зв'язок між виникненням і/або прогресуванням атеросклерозу та функціональним станом ендотелію [4]. Окрім механорецеп-

торної та бар'єрної функцій, ендотелій відіграє основну роль у підтриманні гомеостазу, що реалізується за допомогою регуляції рівноважного стану протилежних процесів: тону судин, анатомічної їх будови, гомеостазу, місцевого запалення. Ендотелій є активним метаболічним посередником між кров'ю та екстраваскулярними тканинами, бере участь не тільки в адаптативній регуляції коронарного кровообігу відповідно до потреби міокарда в кисні, а й у продукції різних факторів [5]. За цих умов порушення кожного із цих чинників асоціюється з прогресуванням ішемічної хвороби серця і виникненням ускладнень. Задовго до клінічних проявів атеросклерозу в інтимі і субендотеліальному прошарку артерій запускається складний патогенетичний механізм формування атероми [6]. Дисфункція ендотелію відіграє важливу роль у виникненні тромбозу, неоангіогенезу, ремоделюванні судин, внутрішньосудинній активації тромбоцитів та лейкоцитів. Перш за все, при цьому розвивається дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротекторних, антипроліферативних факторів, з одного боку, і вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів — з іншого, і частіше всього проявляється підвищенням

тону судинної стінки, прискоренням агрегації тромбоцитів і процесів пристінного тромбоутворення. При цьому механізм їх реалізації до кінця не зрозумілий [7, 8].

В той же час значення ендотеліальних механізмів і лептину в регуляції тону судин і розвитку синдрому стенокардії у хворих з ожирінням залишаються недостатньо вивченими.

Метою нашої роботи було дослідження ролі дисфункції ендотеліальних чинників (фактора Віллебрандта та метаболітів оксиду азоту) і лептину в залежних від ендотелію механізмів регуляції тону судин у хворих на різні класи стенокардії з ожирінням.

**Матеріал і методи.** Вивчали судинорухову функцію ендотелію у 61 хворого (28 чоловіків, 33 жінок) віком від 49 до 73 років, у середньому — (59,3±3,4) року, на стабільну стенокардію II і III функціональних класів з надлишковою масою тіла і ожирінням, які за ступенем ожиріння були розподілені на дві групи (1-ша — 35 пацієнтів з ожирінням, 2-га — 26 хворих на стабільну стенокардію без ожиріння), і у 47 хворих (21 чоловіка і 26 жінок) віком від 54 до 76 років, у середньому — (65,2±4,6) року, на нестабільну прогресуючу стенокардію, які також були розподілені на дві групи: 25 пацієнтів з ожирінням і 22 хворих без нього. В дослідження не включали хворих на захворювання крові, печінкову і ниркову недостатність, ревматичні ураження. Дослідження тону судин проводили за методом D.S. Celermajer et al. [9] з використанням ультразвуку з високою роздільною здатністю. Діаметр плечової артерії вимірювали за допомогою лінійного датчика 7 МГц на ультразвуковій системі «Радмір» (Україна) та «Philips HD11XE» (USA) за стандартною методикою. Вміст похідних оксиду азоту (S-нітрозотіоли) в сироватці крові визначали спектрофлуориметричним методом M. Mar-

zinzin et al. [10] в модифікації О.М. Ковалювої зі співавт. [11]. Рівень фактора Віллебрандта визначали фотоколориметричним методом за ристоміциновим часом (фірма «Sigma Chemical Company», USA), лептин — імуноферментним методом реактивами фірми «DRG» (Німеччина) за доданою інструкцією.

Було обстежено 21 практично здорову особу аналогічного віку, які склали контрольну групу.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням параметричних і непараметричних критеріїв.

**Результати та їх обговорення.** Аналізуючи дані по лептину (таблиця), який контролює метаболізм вуглеводів і жирів і впливає на структурно-функціональні зміни ендотелію судин, ми дійшли до стверджень, що у хворих зі стабільною стенокардією рівень лептину підвищувався, достовірно при ожирінні ( $p < 0,05$ ). При нестабільній стенокардії рівень цього гормону також був достовірно підвищений відносно контролю, більше виражений при ожирінні з недостовірними відмінностями від такого при стабільній стенокардії. Зважаючи на те що лептин стимулює метаболізм ліпідів і знижує запаси жиру в жирових депо, така гіперлептинемія, можливо, зумовлена лептинрезистентністю, яка повільно розгортається паралельно з підвищенням маси тіла. Такі дані збігаються з даними [12].

У хворих на стенокардію з ожирінням дилататорна реакція гладеньком'язових клітин плечової артерії відмічалась при повненні кровотоку після оклюзії тільки у 23,2 % випадків і товщина стінки плечової артерії складала (0,20±0,03) мм, що достовірно менше, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). У 12,2 % випадків реакція була відсутня і просвіт судини не змінювався, а в 67,6 % випадків спостерігалась вазоконст-

*Показники функціонального стану ендотелію і рівень лептину у хворих на стенокардію з ожирінням (M±m)*

Група обстежених	Фактор Віллебрандта, %	Нітрозотіоли, мкмоль/л	Лептин, пг/мл
Контрольна група	145,82±4,18	0,22±0,01	4,35±0,60
Стабільна стенокардія з ожирінням	181,45±11,31*	0,144±0,051*	7,80±1,41*
Стабільна стенокардія без ожиріння	171,13±10,16*	0,136±0,044*	5,165±1,082
Нестабільна стенокардія з ожирінням	183,00±6,13*	0,12±0,02*	9,135±2,860*#
Нестабільна стенокардія без ожиріння	177,66±7,52*	0,124±0,041*	8,80±2,04*

*Примітка.*  $p < 0,05$ ; показники достовірні при порівнянні: \* з контролем; # з показником хворих на стабільну стенокардію без ожиріння.

рикторна реакція. В контрольній групі оклюзивна проба у всіх досліджуваних осіб приводила до підвищення просвіту судини з  $(4,20 \pm 0,43)$  до  $(4,70 \pm 0,31)$  мм. Це дозволяє оцінювати стан залежних від ендотелію механізмів регуляції тону судин.

Ще більш виражені зміни, ніж у контрольній групі, спостерігались у хворих на нестабільну стенокардію з ожирінням, зокрема частка дилататорних реакцій у хворих цієї групи зменшилась до 6,3 %. Приблизно таку ж частку (7,8 %) склали випадки з відсутністю відповідних реакцій судин на відновлення кровотоку. При цьому домінуючими становились вазоконстрикторні реакції, частка яких у цих пацієнтів досягала 85,9 %, а виразність закономірно підвищувалась ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з показником при стабільній стенокардії з ожирінням. Ці порушення пов'язують з дисбалансом в утворенні ендотелієм судинної стінки вазоконстрикторних і вазодилататорних чинників [5].

У пацієнтів зі стенокардією з ожирінням відмічено суттєве підвищення рівня фактора Віллебрандта (таблиця), який дорівнював  $(181,45 \pm 11,31)$  % проти  $(145,82 \pm 4,18)$  % у контролі ( $p < 0,05$ ). Очевидно, настільки виражене підвищення вмісту фактора Віллебрандта і приводить до переважання вазоконстрикторних реакцій судин у хворих на стенокардію з ожирінням. При цьому відбувається деяке зниження рівня експресії нітрозотіолів до  $(0,136 \pm 0,034)$  мкмоль/л у порівнянні з показником у контрольній групі —  $(0,22 \pm 0,01)$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ).

Разом з тим ще більш значними виявляються зміни рівня фактора Віллебрандта і метаболітів оксиду азоту у хворих на нестабільну стенокардію. Так, секреція фактора Віллебрандта у пацієнтів без ожиріння підвищилась на 21,83 % і склала  $(177,66 \pm 6,52)$  % у порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Виражене підвищення продукції фактора Віллебрандта приводить до практично повного домінування вазоконстрикторних реакцій. При цьому відбувається достовірне зниження рівня експресії нітрозотіолів до  $(0,124 \pm 0,041)$  мкмоль/л відносно контролю ( $p < 0,05$ ). При дестабілізації стенокардії у хворих з ожирінням відбувались ще більші зміни в функціональному стані ендотелію. Так, рівень фактора Віллебрандта підвищився до  $(183,91 \pm 6,13)$  % ( $p < 0,05$ ) відносно контролю, а рівень вазодилататорів нітрозотіолів знизився до  $(0,12 \pm 0,02)$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Це свідчить про виразність пору-

шень метаболізму оксиду азоту в судинній стінці, яка наростає в міру прогресування коронарної недостатності.

В той же час фактор Віллебрандта гальмує синтез оксиду азоту в судинній стінці, виступаючи в якості модулятора судинного тону [13]. Утворення оксиду азоту в організмі в основному відбувається із амінокислоти L-аргініну при участі кисню. Цей процес здійснюється під впливом ферменту NO-синтази [14]. У пацієнтів зі стабільною стенокардією II і III функціонального класу параметри режиму оксигенації тканин погіршуються. Внаслідок цього оксиду азоту, який утворюється в стінці судини, виявляється недостатньо для зрівняння в умовах дефіциту кисню продукції фактора Віллебрандта, рівень якого підвищується [15].

Підтвердженням цього є те, що у хворих на стенокардію з ожирінням відбувається зниження рівня метаболітів оксиду азоту в крові в середньому на  $(34,55 \pm 11,30)$  % у порівнянні з таким у контрольній групі. В той же час посилення метаболізму оксиду азоту в організмі не покращує його обмін у судинній стінці, оскільки в міру коронарної недостатності рівень eNOS продовжує знижуватись, сприяючи посиленню дисфункції ендотелію і ремоделюванню судинної стінки з подальшим прогресуванням коронарної недостатності.

Провідна концепція превентивної кардіології ґрунтується на оцінці і корекції так званих серцево-судинних факторів ризику, до яких належить і ожиріння. Об'єднуючим їх початком є те, що рано чи пізно, прямо чи побічно всі вони призводять до ушкодження судинної стінки і насамперед всього її ендотеліального моношару. Це дає підставу розглядати ендотелій в якості основної мішені для впливу відомих факторів ризику ураження судинної стінки. Віддзеркаленням цього є побічні чинники ураження у вигляді підвищення фактора Віллебрандта і зниження метаболітів оксиду азоту, тому що будь-які патологічні зміни функції можна передбачати, частіше стають наслідком чи похідним структурних змін і проявляються пізніше.

Цікавим було вивчити діагностичну цінність поєданого дослідження обох методик у осіб контрольної групи і хворих з різними варіантами клінічного перебігу ішемічної хвороби серця. Як показали результати, при поєданому використанні методик ознаки ендотеліальної дисфункції в контрольній групі реєструвались лише у 5,7 %

осіб, тоді як у хворих на стабільну і нестабільну стенокардію з ожирінням відповідно у 5 і 6 разів частіше. Отримані дані дозволяють вивести, що у умовно здорових осіб і у хворих з різним клінічним перебігом ішемічної хвороби серця поєднання проби на реактивну гіперемію з визначенням гуморальних чинників розвитку дисфункції ендотелію у венозній крові дозволяє отримати більш повну діагностичну інформацію, ніж при ізольованій оцінці вказаних методик. Можна передбачити, що зниження частоти виявлених ознак ендотеліальної дисфункції у пацієнтів групи контролю свідчить про те, що у практично здорових осіб превалює якийсь один із варіантів порушеної функції ендотелію, тоді як у хворих на ішемічну хворобу серця вклад у дисфункцію ендотелію вносять одразу декілька механізмів. Таким чином, поєднане використання методик, відображаючих різні механізми ендотеліальної дисфункції, підвищувало достовірність відмінностей між групами.

Вазомоторна форма ендотеліальної дисфункції зумовлена порушенням співвідношення між ендотеліальними вазоконстрикторами і вазодилаторами і має значення в механізмах як системного підвищення артеріального тиску, так і локального ангіоспазму. Ендотелій бере участь у регуляції тону кровеносних судин шляхом секреції біологічно активних речовин, які за дією розподіляються на вазодилатори і вазоконстриктори [13, 16].

Деякі із вазоактивних речовин неможливо чітко віднести до вазодилаторів чи вазоконстрикторів, що пояснюється існуванням декількох типів рецепторів до цих субстанцій. Одні типи рецепторів опановують судинорозширювальні реакції, інші — судинорозширюючі. Інколи активація рецепторів одного типу, розташованих на ендотеліальних і гладеньком'язових клітинах судин, дає протилежний результат. Згідно з принципом антагоністичної регуляції утворення вазоконстрикторних речовин, як правило, співвідноситься зі стимуляцією секреції вазодилаторів [5].

Результуючий ефект (судинорозширювальний чи судинорозширюючий) вазоактивних речовин знаходиться в залежності від їх концентрації, а також типу і локалізації су-

дин, що зумовлюється нерівномірним розподілом рецепторів в артеріях, артеріолах, венулах і навіть в однотипних судинах різних ділянок [17].

Судинний ендотелій являє собою поверхню, яка динамічно змінюється, його структурні і функціональні властивості реагують на різні стимули, як локальні, так і системні. Фенотипічні перетворення в дисфункціональний стан можуть бути патогенним фактором ризику розвитку судинних захворювань, атеросклерозу, тромбозу та їхніх ускладнень [4]. Застосування неінвазивних методів можливо практично у всіх пацієнтів, як з доказаним атеросклерозом, так і при наявності лише його факторів ризику, в тому числі й ожиріння. Дані, отримані в результаті обстеження, віддзеркалюють розповсюдженість процесу і побічно дозволяють робити висновок про стан ендотелію коронарних судин [18]. Окрім того, є підстави вважати, що ступінь ендотеліальної дисфункції буде враховуватись при підборі адекватної терапії і контролюватись у процесі лікування [19].

Слід відмітити, що розуміння багатопланової ролі ендотелію на якісно новому рівні, особливо у хворих з ожирінням, заново приводить до добре відомих стверджень, що здоров'я людини визначається станом його судин.

#### Висновки

1. У хворих на стенокардію з ожирінням відмічається потовщення комплексу інтима-медіа плечової артерії і зменшення вазодилаторної реакції, що свідчить про розвиток дисфункції ендотелію у цих пацієнтів, найбільш виражене при нестабільній стенокардії.

2. У хворих на стенокардію з ожирінням відбуваються зміни залежних від ендотелію механізмів регуляції тону судин, які пов'язані з порушенням балансу впливів фактора Віллебрандта і оксиду азоту на гладеньком'язові клітини судинної стінки.

3. Ступінь порушень впливу фактора Віллебрандта і оксиду азоту на гладеньком'язові клітини судинної стінки залежить від тяжкості коронарної недостатності і ступеня ожиріння.

4. Рівень лептину у хворих на стенокардію з ожирінням підвищувався однонаправлено з індексом маси тіла.

#### Література

1. Greenberg A. S. Identifying link between obesity, insulinresistance and  $\beta$ -cell function potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes / A. S. Greenberg, M. L. McDaniell // Eur. J. Clin. Invest. — 2002. — V. 32, suppl. 3. — P. 24–34.

2. *Rajala M. W.* Mini review: The adipocyte — at the crossroads of energy homeostasis, inflammation and atherosclerosis / M. W. Rajala, P. E. Scherer // *Endocrinology*. — 2003. — V. 144. — P. 3765–3773.
3. *Шляхто Е. В.* Клеточные и молекулярно-генетические аспекты эндотелиальной дисфункции / Е. В. Шляхто, О. А. Беркович, О. М. Мойсеева // *Вестн. РАМН*. — 2004. — № 10. — С. 50–52.
4. *Лутай М. И.* Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе / М. И. Лутай, И. П. Голикова, В. А. Слободской // *Укр. кардиол. журн.* — 2007. — № 5. — С. 37–47.
5. *Петрищев Н. Н.* Физиология и патофизиология эндотелия / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // *Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция* / под ред. Н. Н. Петрищева. — СПб. : Изд-во СПбГМУ, 2003. — С. 4–38.
6. *Nystrom T.* Persistent endothelial dysfunction is related to elevated C-reactive protein levels in type II diabetic patients after acute myocardial infarction / T. Nystrom, A. Nygren, A. Sjöholm // *Clin. Science*. — 2005. — V. 12. — P. 121–128.
7. *Кравчун П. Г.* Нестабильна стенокардія: клініка, діагностика, диференційне лікування / П. Г. Кравчун, О. М. Шелест. — Харків : Нове слово, 2006. — 270 с.
8. *Peripheral vascular endothelial function testing for the diagnosis of coronary artery disease* / Z. Jambric, L. Venneri, A. Varga [et al.] // *Amer. Heart J.* — 2004. — V. 41. — P. 684–689.
9. *Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis* / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch [et al.] // *Lancet*. — 1992. — V. 340 (8828). — P. 1111–1115.
10. *Marzinzin M.* Improved methods and products of nitric oxide in biological fluids: nitrites, nitrates and S-nitrosotriols / M. Marzinzin, A. K. Nussler, J. Stadler // *Nitric oxide*. — 1997. — V. 1. — P. 177–179.
11. *Ковальова О. М.* Діагностика ендотеліальної дисфункції — оцінка вазоактивного пулу оксиду азоту : [метод. рекомендації] / Ковальова О. М., Демиденко Г. В., Горбач Т. В. — К., 2007. — 17 с.
12. *Niswender K. D.* Insulin and leptin revisited: adiposity signals with overlapping histological and intracellular signaling capabilities / K. D. Niswender, M. W. Schwartz // *Front Neuroendocrinol.* — 2003. — V. 24. — P. 1–10.
13. *Гомазков О. А.* Пептиды в кардиологии. Биохимия. Физиология. Патология. Информация. Анализ / О. А. Гомазков. — М. : Материк-Альфа, 2000. — 143 с.
14. *Покровский В. И.* Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства / В. И. Покровский, Н. А. Виноградов // *Тер. архив*. — 2005. — № 1. — С. 82–87.
15. *Gan X. T.* Increased endothelin-1 and endothelin receptor expression in myocytes of ischemic and reperfused rat hearts and ventricular myocytes exposed to ischemic conditions and inhibition by nitric oxide generation / X. T. Gan, S. Chakrabati, M. Kurmazyn // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 2003. — V. 81, № 2. — P. 105–113.
16. *Функция эндотелия в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета* / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Т. В. Кочемасова [и др.] // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. — 2001. — Т. 87, № 8. — С. 1073–1084.
17. *Marie I.* Endothelial dysfunction in murine model of systemic sclerosis / I. Marie, J. L. Beny // *J. Invest. Dermatol.* — 2002. — V. 119, № 6. — P. 1379–1385.
18. *Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации* / О. В. Иванова, А. Н. Рогоза, Т. В. Балахонова [и др.] // *Кардиология*. — 1998. — № 3. — С. 37–41.
19. *Ситникова М. Ю.* Влияние терапии препаратом Беталок ЗОК на состояние эндотелия, некоторые показатели атеросклероза и системы гемостаза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / М. Ю. Ситникова, К. А. Хмельницкая, С. Г. Иванов // *Сердечная недостаточность*. — 2002. — № 3 (4). — С. 169–171.

**Ю. А. Ковалёва**

#### **АКТИВНОСТЬ ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ И ТОНУСА СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ**

У больных стенокардией с ожирением эндотелиальная дисфункция является основным предвестником возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и предиктором атеросклеротических изменений сосудистой стенки. Изучены состояние комплекса интима-медиа магистральных сосудов и содержание в сыворотке крови фактора Виллебранда и метаболитов оксида азота (нитрозотиолов) у 108 больных стенокардией в зависимости от развития ожирения. У больных стабильной стенокардией установлено превалирование констрикторных реакций гладкомышечных клеток плечевой артерии в сравнении с данными в контроле, более выраженными при ожирении. У больных с нестабильной стенокардией были также выявлены выраженные повышение содер-

жания фактора Виллебрандта и снижение уровня экспрессии нитрозотиолов, что и приводит к превалированию вазоконстрикторных реакций сосудов. Еще более значительными выявлялись изменения уровня фактора Виллебрандта и метаболитов оксида азота у больных с нестабильной стенокардией и ожирением. Это свидетельствует о выраженности нарушений метаболизма фактора Виллебрандта и метаболитов оксида азота в сосудистой стенке, которая нарастает по мере дестабилизации стенокардии и развития ожирения. Уровень лептина у больных стенокардией с ожирением нарастал однонаправленно с повышением индекса массы тела.

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия, плечевые артерии, эндотелий, лептин, фактор Виллебрандта, нитрозотиолы.

*Yu.O. Kovaljova*

#### ACTIVITY OF GUMORALITY FACTORIES AND CONDITION OF VESSELS IN PATIENTS WITH ANGINA PECTORIS AND OBESITY

Dysfunction of endothelium is main factor of rise cardiovascular diseases and atherosclerosis changes in vessel wall in patients with angina pectoris and obesity. We observed in 108 patients with angina pectoris and different level of obesity the condition of complex intima-media of main vessels walls, containing in blood von Willebrand' factor and metabolites oxide of nitrogen. It is determined, that in patients with stable angina pectoris and obesity the reaction of constriction in shoulder arterials is higher then in comparison without obesity. In patients with unstable angina pectoris the results showed that von Willebrand' factor is increased and reaction of constriction of vessels is more expressed. But the changes of the level of von Willebrand' factor and metabolites oxide of nitrogen is more considerable in patients with unstable angina pectoris and obesity. It is certificated about expression of infringement metabolites oxide of nitrogen in vessel wall, which increased with destabilization of degree of angina pectoris and progress of obesity. The level of leptin in patients with angina pectoris and obesity increased at the same time with extension index mass of body.

**Key words:** stable angina pectoris, shoulder arteries, endothelium, leptin, von Willebrand' factor, nitrozotiol's.

*Поступила 04.12.09*

*В.О. Сірик*

## ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ТРОМБОЦИТІВ І СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ РІЗНИМ СТУПЕНЕМ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

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

У статті відображені сучасні уявлення про функціональну активність тромбоцитів. Розглянуті основні механізми формування, розвитку і прогресування артеріальної гіпертензії й порушень функції тромбоцитів. Проаналізовано зміни гемодинамічної відповіді по відношенню до характеристик функціональної активності тромбоцитів. Визначено ступінь змін функціонального стану тромбоцитів та активність тромбоцитарного гемостазу у хворих на артеріальну гіпертензію в залежності від стадії захворювання.

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

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

Проблема ранньої діагностики та адекватної терапевтичної корекції АГ є однією з провідних проблем сучасної кардіології [1, 2]. Незважаючи на досягнення останніх років у вивченні патогенезу АГ і розробці нових схем лікування, ця патологія залишається однією з найбільш розповсюджених причин захворюваності, інвалідизації та смертності в усьому світі [3].

Патогенез АГ (як і інших захворювань) можна розглядати з принципово нових позицій як результат порушення «звичайних» міжклітинних зв'язків.

Дослідження останніх років підтверджують існування зв'язку між ендотеліальною дисфункцією, системою гемостазу та системою тромбоцитів при АГ [4]. При активації тромбоцитів виникає однотипна реакція, яка завершується активацією фосфоліпази [5]. У результаті мембрана клітини стає податливою і може вступати в контакт з сусідніми клітинами. Внаслідок цього тромбоцити при АГ можуть агрегувати один з одним і утворювати тромбоцитарний тромб [6]. Активування тромбоцитів — важливий етап гемостатичного процесу, тому що він лежить в основі як нормального гемостазу, так і патологічного утворення

тромбів і дисемінованого внутрішньосудинного згортання [7]. Постійне надлишкове активування тромбоцитів — один з істотних етапів розвитку, становлення артеріальної гіпертензії і судинних уражень [8]. Поряд з цим внаслідок порушення активації тромбоцитів, уповільнення або припинення адгезії й агрегації, посилення дезагрегації виникають тяжкі геморагії [9]. Активація тромбоцитів головним чином пов'язується з виникненням у пластинок властивості до повноцінних адгезії та агрегації [10, 11]. Агрегація тромбоцитів може бути зворотною та незворотною. Агрегація зворотна безпосередньо трансформується в агрегацію незворотною. Агрегація швидко незворотна, коли на тромбоцити діють тромбін, а також колаген і АДФ у високих концентраціях. Останні також збільшують вивільнення  $Ca^{2+}$  в цитоплазму [12].

Підвищений артеріальний тиск зумовлює посилення агрегації тромбоцитів [9] та згортання крові [13]. Крім того, посилене формування тромбоцитарних агрегатів у периферичному кровотоці сприяє спазму судин, підвищенню судинного опору. Активовані тромбоцити підвищують концентрацію катехоламінів у плазмі [14]. Підвищення функціональної активності тромбоцитів та зниження фібринолітичної активності при АГ веде до тромботичних ускладнень [15]. Роль тромбоцитів при гіпертензії полягає в ініціації та сприянні прогресуванню атеросклерозу, а також в їх впливові на гладеньком'язові клітини судин [16].

Відомо, що функціональна активність тромбоцитів змінюється як на початкових, так і на стадії прогресування АГ [17].

У зв'язку з цим метою даного дослідження було встановлення змін функціональної активності тромбоцитів і системи гемостазу у пацієнтів із різним ступенем АГ.

**Матеріал і методи.** Амбулаторно на базі поліклініки № 1 м. Києва було досліджено 104 хворих на АГ: 66 (63,5 %) чоловіків і 38 (36,5 %) жінок у віці від 45 до 65 років. Середній вік обстежених становив  $(50,2 \pm 4,8)$  року, середня тривалість захворювання становила  $(4,3 \pm 2,1)$  року. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (20 чоловіків і 10 жінок) віком від 35 до 54 років. За рівнем АТ хворі були розподілені на дві групи, у яких пацієнти були репрезентативні за статтю, віком, тривалістю і тяжкістю перебігу захворювання. Перша група — 52 пацієнти з АГ II ступеня, за класифікацією ВООЗ (САТ 160–179 мм рт. ст., ДАТ 100–109 мм рт. ст.): 33 чоловіки та 19 жінок; середній вік складав  $(48,8 \pm 0,8)$  року. Друга група — 52 хворі на АГ III ступеня (САТ > 180 мм рт. ст., ДАТ > 110 мм рт. ст.): 33 чоловіки та 19 жінок; середній вік складав  $(51,2 \pm 1,1)$  року.

Діагноз АГ встановлювали відповідно до сучасних критеріїв при наявності типових для цього захворювання скарг, анамнезу, клінічної картини та результатів фізикальних, лабораторних (загальний аналіз крові, цукор крові, вміст калію і натрію плазми крові, рівень холестерину, тригліцеридів,  $\beta$ -ліпопротеїдів, креатиніну, сечовини, загальний аналіз сечі) та інструментальних (ЕКГ, ехокардіографія, рентгенологічні дослідження серця та легень, дослідження очного дна) методів обстежень.

В дослідження включені хворі, які не отримували лікування гіпотензивними препаратами. Хворі на АГ I ступеня в дослідження включені не були.

Дослідження коагулограми виконували на базі поліклініки, всі інші обстеження — до і після лікування на базі біохімічної лабораторії Науково-дослідного інституту ім. М.Д. Стражеска.

*Проводили дослідження:*

- загальноклінічні: оцінка стану хворого та наявності клінічних критеріїв АГ;
- біохімічні: показники системи гемостазу та функціональної активності тромбоцитів;
- інструментальні: ЕКГ, ехокардіографія, рентгенологічні дослідження серця і легень, дослідження очного дна.

*Застосовані такі засоби:* набір реактивів Diacclone (Франція); коагулометр (Україна); імуноферментний аналізатор Stat Fax 303 (Франція); термостат (Україна); центрифуга 25 с<sup>-1</sup>.

Одержані дані статистично оброблені.

**Результати та їх обговорення.** При проведенні аналізу показників функціональної активності тромбоцитів і системи гемостазу у хворих у період прогресування АГ від II до III ступеня отримані такі результати. У осіб із підвищеним АТ відмічена тенденція до підвищення кількості тромбоцитів, що співпадало з даними [12, 18, 19]. У хворих на АГ II та III ступенів кількість тромбоцитів перевищувала таку у практично здорових осіб, але ці відмінності були статистично невірогідні.

У гіпертензивних пацієнтів у порівнянні зі здоровими отримані вірогідно статистичні зміни агрегації тромбоцитів, яку оцінювали за ступенем агрегації і часом досягнення її максимуму з аденозиндифосфатом (АДФ), адреналіном і ристоміцином [3]. У міру прогресування АГ відмічено статистично вірогідне збільшення ступеня агрегації у хворих на АГ II ступеня: з АДФ — до  $(36,60 \pm 17,17)$  с,  $p < 0,01$ ; з адреналіном — до  $(33,98 \pm 18,89)$  с,  $p < 0,01$ ; з ристоміцином — до  $(25,65 \pm 14,91)$  с,  $p < 0,05$  — та у хворих на АГ III ступеня: з АДФ — до  $(35,60 \pm 17,50)$  с,  $p < 0,01$ ; з адреналіном — до  $(35,09 \pm 19,51)$  с,  $p < 0,01$ ; з ристоміцином — до  $(26,31 \pm 13,85)$  с,  $p < 0,0$  — у порівнянні з показником здорових осіб —  $(28,43 \pm 16,98)$ ;  $(22,76 \pm 12,34)$  і  $(22,26 \pm 3,83)$  с відповідно.

Вихідний рівень фібриногену у плазмі крові значно збільшився у осіб із підвищеним тиском до  $(387,60 \pm 39,74)$  і  $(361,22 \pm 10,25)$  мг/мл% відповідно при АГ II і III ступенів. Дане підвищення концентрації фібриногену відносно контролю  $[(196,82 \pm 39,61)$  мг/мл%] було статистично вірогідне ( $p < 0,001$ ) [3].

У пацієнтів з АГ II і III ступенів у порівнянні зі здоровими отримані вірогідно статистичні зміни вмісту фібрину у плазмі крові до  $(14,60 \pm 0,55)$  і  $(14,60 \pm 1,14)$  мг/мл. Дане підвищення концентрації фібрину відносно контролю  $[(9,17 \pm 2,32)$  мг/мл] було статистично вірогідне ( $p < 0,001$ ).

Фібринолітична активність плазми при дослідженні була значно зниженою:  $(8,92 \pm 0,54)$  і  $(9,00 \pm 0,29)$  % відповідно при АГ II і III ступенів. Зниження фібринолітичної активності плазми відносно контролю  $[(14,15 \pm 1,38)$  %] було статистично вірогідне ( $p < 0,001$ ).

У міру прогресування АГ від II до III ступеня відбувалося вірогідно статистичне збільшення ретракції згустка відносно контролю до (93,52±1,89) і (92,94±1,39) % відповідно при АГ II і III ступенів. Дане збільшення ретракції згустка відносно контролю [(83,6±4,14) %] було статистично вірогідне (p<0,01).

Необхідно підкреслити, що гемодинамічний вплив підвищеного АТ є одним із механізмів ушкодження ендотелію судинної стінки, при якому посилюються процеси агрегації й адгезії тромбоцитів до колагенових структур [17, 18]. Застосування велоергометрії із визначенням динаміки адгезії й агрегації тромбоцитів з паралельним визначенням параметрів системи плазмового гемостазу може бути об'єктивним методом діагностики преморбідних станів АГ у осіб молодого віку при спонтанній нормалізації АТ [14, 15]. Функціональні порушення тромбоцитів є пусковим механізмом каскаду клітинних реакцій, кінцевим етапом якого є формування тромбу. За даними [6, 9], при АГ відбуваються патологічні зміни функціональної активності цих клітин. Проте в залежності від стадії АГ дисфункція тромбоцитів виражена різною мірою. Вже на початкових етапах становлення і формування АГ відмічається підвищення функціональної активності тромбоцитів і зміна їх морфологічних властивостей. Визначення функціональних властивостей тромбоцитів у динаміці навантажувальних тестів у осіб у період становлення АГ, при транзиторних підвищеннях АТ дозволять клініцисту об'єктивувати прогноз перебігу захворювання, переходу від пограничних станів до формування саме АГ [20].

З метою виявлення прихованих порушень тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на АГ II і III ступенів ми провели дослідження за умов навантажувальної проби з використанням велоергометрії.

При проведенні навантажувального тесту в осіб з АГ II ступеня встановлено, що кількість тромбоцитів істотно розрізнялась до і після навантаження (p<0,01). Кількість тромбоцитів у осіб з АГ III ступеня також істотно розрізнялась до і після навантаження (p<0,01). У міру навантажувального тесту протромбіновий індекс (ПТІ) зростає у хворих на АГ II і III ступенів (p<0,01). Також отримані вірогідно статистичні зміни тромбінового часу — статистично вірогідне збільшення тромбінового часу у хворих на АГ II і III ступенів до і після навантаження (p<0,001).

Водночас відмічаються збільшення відсотка адгезії і активація процесів агрегації. Так, у хворих на АГ II і III ступенів у порівнянні зі здоровими отримані вірогідно статистичні зміни такого показника, як ПТІ і тромбіновий час (табл. 1).

Слід зазначити, що у процесі велоергометрії знизилася фібринолітична активність плазми. Відмічено статистично вірогідне зниження фібринолітичної активності відносно контролю у хворих на АГ II і III ступенів до і після навантаження.

При зіставленні показників активності тромбоцитів у хворих із АГ II і III ступенів у порівнянні зі здоровими під час проведення велоергометрії відмічаються вірогідні відмінності всіх показників від контролю. Адгезивні властивості характеризувалися вірогідним збільшенням [13, 14]. Так, зростає агрегація з АДФ, адреналіном та ристоміцином (табл. 2).

При проведенні навантажувального тесту у хворих на АГ отримані такі показники фібрину і фібриногену.

Відмічено статистично вірогідне збільшення вмісту фібрину і фібриногену відносно контролю у хворих на АГ II і III ступенів до і після навантаження (табл. 3).

Слід також зазначити, що у процесі велоергометрії збільшилась ретракція згустка

Таблиця 1. Вміст тромбоцитів, ПТІ, фібриногену та ретракція згустка у хворих з різним ступенем АГ до і після фізичного навантаження (I ступінь 35 %) (M±m)

Показник	Контроль	АГ II ступеня		АГ III ступеня	
		до навантаження	після навантаження	до навантаження	після навантаження
Тромбоцити, ×10 <sup>9</sup> /л	361,67	364	400	363	408
ПТІ, %	93	92	111	94	111
Фібриноген, мг/мл%	196,82	387,60	439,20	361,22	409,98
Ретракція згустка, %	83,60	93,52	98,20	92,94	97,26

Таблиця 2. Агрегація тромбоцитів з АДФ, адреналіном та ристоміцином у хворих з різним ступенем АГ до та після фізичного навантаження (I ступінь 35%), ( $M \pm m$ ) с

Агрегація тромбоцитів	Контроль	АГ II ступеня		АГ III ступеня	
		до навантаження	після навантаження	до навантаження	після навантаження
З АДФ	28,43	36,60	6,93	35,60	6,77
З адреналіном	22,76	33,98	8,38	35,09	6,97
З ристоміцином	22,26	25,65	8,18	26,31	7,51

Таблиця 3. Вміст фібрину, тромбіновий час та фібринолітична активність у хворих з різним ступенем АГ до та після фізичного навантаження (I ступінь 35%) ( $M \pm m$ )

Показник	Контроль	АГ II ступеня		АГ III ступеня	
		до навантаження	після навантаження	до навантаження	після навантаження
Тромбіновий час, с	23	25	30	24,2	32
Фибринолітична активність, %	14,15	8,92	6,46	9	6,68
Фібрин, мг/мл	9,17	14,60	19	14,6	20

відносно показника у здорових осіб [15]. У групі хворих на АГ II і III ступенів до і після навантаження відмічено статистично вірогідне збільшення ретракції згустка.

При проведенні навантажувального тесту в осіб з АГ II і III ступенів виявляється вірогідне зменшення часу агрегації з АДФ, адреналіном, ристоміцином відносно контролю ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, посилення адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів з одночасним пригніченням фібринолізу у відповідь на велоергометрію, більш виражене у міру прогресування патологічних змін, що розвиваються у процесі становлення АГ, відображають залежність між параметрами гемодинаміки, активацією адгезії й агрегації тромбоцитів і подальшого пригнічення системи фібринолізу [10].

За результатами дослідження встановлено, що вже у початкових стадіях становлення АГ відмічається статистично вірогідне збільшення ступеня агрегації тромбоцитів відносно показника у здорових осіб, і зміни активності кров'яних пластинок мають тенденції до підвищення в осіб з АГ II ступеня і значно збільшені в міру прогресування патологічних змін до розвитку АГ III ступеня [8]. Оцінивши активність фібринолітичної системи, ми встановили, що у хворих на АГ II і III ступенів вірогідно знижена фібринолітична активність плазми. Дані зміни фібринолізу варто розглядати як виснаження компенсаторних захисних відповідей організму у відповідь на ризик

тромбоутворення, пусковим механізмом якого є активація процесів адгезії й агрегації тромбоцитів [7]. Виявлено вірогідні зміни тромбоцитарної активності у хворих з розгорнутою картиною клінічних проявів АГ і значно більш високими цифрами АТ у базальних умовах [14]. Також слід зазначити, що фізичне навантаження при початкових стадіях розвитку АГ призводить до вірогідної активації адгезивно-агрегаційних процесів і зниження фібринолітичної активності [15, 16]. Виявлено, що рівень фібриногену корелював з фібринолітичною активністю плазми у хворих у період прогресування АГ ( $r = -0,45$ ;  $p < 0,05$ ). Кореляційне поле є убиваючою лінійною функцією, тобто при підвищенні рівня фібриногену знижується фібринолітична активність плазми. З біологічної точки зору це можна пояснити таким чином: фібриноген як міжклітинний медіатор бере участь у процесах адгезії тромбоцитів і сприяє активації функціональних властивостей тромбоцитів [8]. Дані зміни, у свою чергу, утягують фібриноген у процеси опсонізації, тобто фібриноген виконує роль міжклітинного моста, що склеює, зв'язуючись з агрегантами, і це веде до зниження фібринолітичної активності плазми і формування агрегатів клітин [3, 16].

Визначено також достовірний кореляційний зв'язок між змінами фібринолітичної активності плазми і ступенем агрегації тромбоцитів ( $r = -0,3$ ;  $p < 0,05$ ). Кореляційне поле подане у вигляді убиваючої функції:

чим більше ступінь агрегації тромбоцитів, тим менше фібринолітична активність плазми. У активованих, морфологічно змінених тромбоцитах йде реакція звільнення. Викид біологічно активних субстанцій сприяє посиленню процесів агрегації тромбоцитів, що надалі веде до утворення тромбів.

### Висновки

1. При оцінці функціональної активності тромбоцитів при артеріальній гіпертензії встановлені її зміни відносно показника у здорових осіб в залежності від стадії захворювання. Так, при артеріальній гіпертензії II ступеня тромбоцитарна активність має тенденцію до підвищення, при формуванні артеріальної гіпертензії III ступеня відмічається достовірна активація тромбоцитарного гемостазу, а при прогресуванні захворювання зростає не тільки частота зустрічальності достовірних змін, а і ступінь достовірності. У дослідженні визначена закономірність підвищення агрегації тромбоцитів у динаміці тесту з дозованим фізичним навантаженням у хворих у період ста-

новлення і формування артеріальної гіпертензії.

2. Одержані результати свідчать про специфічність змін гемодинамічної відповіді по відношенню до характеристик функціональної активності тромбоцитів. У відповідь на фізичне навантаження у гіпертензивних пацієнтів також відмічається активація адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів і пригнічення відповідних реакцій фібринолітичної системи.

3. При прогресуванні артеріальної гіпертензії встановлено достовірне зменшення часу агрегації тромбоцитів з аденозиндифосфатом, адреналіном і ристоміцином, що свідчить про залучення тромбоцитів в агрегацію і опсонізацію при ендотеліальному ушкодженні, яке розвивається в результаті гемодинамічно зумовлених змін судинної стінки. Ступінь змін функціонального стану тромбоцитів у хворих на артеріальну гіпертензію залежить від стадії захворювання та характеризується прогресивним зростанням активності тромбоцитарного гемостазу.

### Література

1. *Ceremuzynski L.* Effects of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patients with stable angina pectoris / L. Ceremuzynski, T. Chamiec, K. Herbaczyńska-Cedro // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — V. 80, № 3. — P. 331–333.
2. Enhanced endothelial adhesiveness in hypercholesterolemia is attenuated by L-arginine / P. S. Tsao, L. M. McEvoy, H. Drexler [et al.] // *Circulation.* — 2004. — V. 89, № 5. — P. 2176–2182.
3. *Гогин Е. Е.* Артериальная гипертония или гипертоническая болезнь: аргументы в пользу нозологического диагноза / Е. Е. Гогин, И. В. Мартынов // *Тер. архив.* — 2003. — Т. 72, № 4. — С. 5–8.
4. Влияние L-аргинина на агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелия и толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией напряжения / А. В. Созыкин, Е. А. Ноева, Т. В. Балахонова [и др.] // *Тер. архив.* — 2002. — № 8. — С. 24–27.
5. Platelet aggregation in volunteers with predisposition to arterial hypertension / A. Wribben, A. M. Sharma, A. Nede [et al.] // 3<sup>rd</sup> Erfurt Workshop Platelet, June 26–30, 2003. — Erfurt, 2003. — P. 24–25.
6. *Packham M. A.* Role of platelets in thrombosis and hemostasis / M. A. Packham // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 2004. — V. 72, № 3. — P. 278–284.
7. *Zanchev T.* Adrenergic dependence of the platelet aggregation in rats / T. Zanchev, N. Negrev, R. Ikova // *Acta Physiol. ET Pharmacol. Bulg.* — 2004. — V. 16, № 1. — P. 46–49.
8. *Zandin K.* Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in hypertension are related to metabolic risk factors for cardiovascular disease / K. Zandin, L. Tengborn, U. Smith // *J. Intern. Med.* — 2002. — V. 227, № 4. — P. 273–278.
9. Effects of hypertension and aging on platelet-derived growth factor and receptor expression in rat aorta and heart / R. Warzani, G. Arnaldi, I. Takasami [et al.] // 1<sup>st</sup> Irvine H. Page Int. Hypertens. Res. Symp.: The Page Mosaic, Baltimore, Md., Oct. 12–13, 2003 // *Hypertension.* — P. 93–99.
10. Soluble adhesion molecules fibrinogen, leukocytes and activity of coronary heart disease / H. M. Hoffmeister, E. Buttcher, S. Kazmaier [et al.] // *Eur. Heart. J.* — 2003. — V. 19, № 1. — P. 137.
11. *Wnyder R. A.* A human platelet angiotensin I-processing system. Identification of components and inhibition of angiotensin-converting enzyme by product / R. A. Wnyder, K. W. Watt, B. U. Wintroub // *J. Biol. Chem.* — 2003. — V. 260, № 13. — P. 7857–7860.
12. Relationship of platelet specific proteins and other factors to atherosclerosis in various stages of hypertension / Zing Yu-An, Chon Tz-Chong, Huan Ronald, Lin Kochow // *Clin. and Exp. Hypertens. A.* — 2003. — V. 13, № 8. — P. 1329–1341.

13. *Wmitch C. C. C.* Collagen-induced platelet activation in vitro increases plasma catecholamine concentration / C. C. C. Wmitch, B. N. C. Prichard, D. I. Betteridge // *Platelets*. — 2004. — V. 3, № 4. — P. 217–218.
14. *Winther K.* Enhanced risk of thromboembolic disease in hypertension from platelet hyperfunction and decreased fibrinolytic activity: has antihypertensive therapy any influence? / K. Winther, G. Gleerup, T. Hedner // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2003. — V. 19. — P. S21–S24.
15. *Wotarbatolo A.* Hypertension, atherosclerosis and platelet activation / A. Wotarbatolo, G. Davi, M. Averna // *Atherosclerosis 8: Proc. 8<sup>th</sup> Int. Symp. Rome, 9–13 Oct., 1998*. — Amsterdam. etc., 2004. — P. 581–584.
16. *Werri C.* Blood platelets and angiotensin II: angiotensin II release after platelet aggregation / C. Werri, C. De Angelis // *J. Hypertens.* — 2003. — № 6, suppl. 1. — P. 69–71.
17. Ультраструктура тромбоцитов и дисфункция NO-системы у больных с ревматоидным артритом / В. Н. Коваленко, А. С. Гавриш, Н. М. Гулая [и др.] // *Укр. мед. часопис*. — 2003. — № 3 (23). — С. 129–132.
18. Растворимый Р-селектин — маркер активизации тромбоцитов и поражения сосудистой стенки: повышение его уровня в плазме крови при инфаркте миокарда, распространенном атеросклерозе и первичной легочной гипертензии / А. В. Семенов, М. Я. Каган-Пономарев, М. Я. Руда [и др.] // *Тер. архив*. — 2002. — № 4. — С. 15–20.
19. *Zrande P.* Unstable angina pectoris. Platelet behavior and prognosis in progressive angina and intermediate coronary syndrome / P. Zrande, A. M. Grauholz, J. K. Madsen // *Circulation*. — 2003. — V. 81, № 1. — P. 16–19.
20. *Recepteurs alpha2-adrenergiques at pression arterielle* / J. M. Zenard, P. Valet, M. Galinier [et al.] // *Arch. Malad. Coeur et Vaiss.* — 2002. — V. 82, № 7. — P. 1139–1141.

#### ***В.О. Сирик***

#### **ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ И СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

В статье отображены современные представления о функциональной активности тромбоцитов. Рассмотрены основные механизмы формирования, развития и прогрессирования артериальной гипертензии и нарушений функции тромбоцитов. Проанализированы изменения гемодинамического ответа по отношению к характеристикам функциональной активности тромбоцитов. Определена степень изменений функционального состояния тромбоцитов и активность тромбоцитарного гемостаза у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от стадии заболевания.

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

#### ***V.O. Siryk***

#### **CHANGES OF FUNCTIONAL ACTIVITY OF THROMBOCYTES AND HEMOSTASIS SYSTEM AT PATIENTS WITH DIFFERENT DEGREE OF PRIMARY ARTERIAL HYPERTENSION**

The modern representations about the functional activity of thrombocytes are explained in the review. The basic mechanisms of forming, development and progressing hypertension and functional activity of thrombocytes disturbances are considered. The changes of the haemodynamic answer in relation to characteristics of functional activity of thrombocytes are analyzed. Degree of changes of a functional condition of thrombocytes and activity of hemostasis at patients with a primary arterial hypertension depending on a disease stage is defined.

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

*Поступила 21.12.09*

# ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ І ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

*А.П. Подаваленко, Т.О. Чумаченко\*, Т.О. Карлова\*\*,  
Т.І. Тонкошкур\*\*, І.М. Авдєєва\*\**

## ПОШИРЕНІСТЬ ГРИПУ І ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

*Харківська медична академія післядипломної освіти  
\* Харківський національний медичний університет  
\*\* Харківська обласна санітарно-епідеміологічна станція*

Проведений епідеміологічний аналіз захворюваності на грип і гострі респіраторні вірусні інфекції за 10 років до пандемії та аналіз епідемічної ситуації в період сезонного підйому 2009 р. у Харківській області. Динаміка захворюваності характеризується періодичними підйомами та спадами з інтервалом в 1 рік. У період епідемії грипу в Україні епідемічний поріг в області був перевищений тільки на 51–52-му тижнях при активному формуванні дитячих колективів. За клінічними ознаками у 10,8 % хворих виявлена пневмонія, летальність становила 0,02 %. Пропонується вакцинація осіб груп ризику у передепідемічний період.

**Ключові слова:** пандемія, епідемічний процес, сезонність, циклічність, епідемічна ситуація.

Грип і гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) завдяки їх широкому розповсюдженню залишаються однією з найактуальніших медичних та соціально-економічних проблем. Щорічно на грип і ГРВІ припадає до 90 % зареєстрованих випадків інфекційних хвороб, економічний збиток становить 86 % від затрат на інфекційні хвороби [1]. В Україні на грип і ГРВІ хворіє від 10 млн до 13 млн осіб на рік [2].

Група ГРВІ відноситься до поліетіологічних захворювань, які зумовлені понад 200 збудниками. Провідна роль у формуванні ГРВІ належить вірусам грипу, парагрипу, респіраторно-синцитіальним, адено-, пікорна- та коронавірусам, які мають епідеміологічні особливості. Клінічна диференціація ГРВІ утруднена через схожу симптоматику, тому без застосування методів лабораторної діагностики неможливо встановити етіологічний фактор. Найбільш вірулентними і контагіозними є віруси грипу, серед яких вірус грипу типу А характеризується пандемічним і епідемічним поширенням, що пов'язано з його високою антигенною варіабельністю [2, 3]. Постійна мінливість вірусів зумовлює безперервність епідемічного

процесу грипу, який проявляється епідеміями та важкими пандеміями (грип А), спалахами (грип В) та спорадичною захворюваністю (грип С) [2]. Епідемії грипу рееструються майже щороку і вражають до 10 % населення Землі, а пандемії — через 15–40 років, при цьому до епідемічного процесу залучається 40–60 % населення [4].

Сучасна пандемія, яка почалася в Мексиці, поширилась на європейські країни, з яких вірус потрапив на територію України. Найчастіше епідемії грипу в Україні починаються з густонаселених і промислово розвинутих міст Донецьк та Дніпропетровськ [2]. Але сучасна пандемія грипу мала свої особливості, і у сезон 2009–2010 рр. до епідемічного процесу грипу і ГРВІ спочатку було залучено населення західних областей країни, а з листопада–грудня 2009 р. — населення східних областей.

У зв'язку з цим метою роботи стало визначення поширеності грипу і ГРВІ у східному регіоні України на прикладі Харківської області на підставі епідеміологічного аналізу захворюваності за 10 років до пандемії та аналізу епідемічної ситуації у період сезонного підйому 2009 р.

**Матеріал і методи.** У роботі використані інформаційно-статистичні матеріали Харківської обласної санітарно-епідеміологічної станції за 2000–2009 рр. (звітні форми про річну захворюваність — ф.2, про профілактичні щеплення — ф.6/о). За період 2005–2009 рр. за формами галузевої звітності № 40-здоров проаналізовано результати лабораторного обстеження 3893 хворих на грип і ГРВІ. Статистична обробка результатів проведена з використанням програм Statgraphics та Excel.

**Результати та їх обговорення.** Динаміка захворюваності на грип і ГРВІ за період 2000–2009 рр. у Харківській області схожа і має характерну конфігурацію, підйоми захворюваності змінюються спадами з інтервалом в один рік (рис. 1). Це пов'язано з активністю механізму передачі інфекції, станом популяційного імунітету та дрейфовими змінами в антигенній структурі збудника.

Протягом останнього десятиріччя динаміка захворюваності має тенденцію до зниження із середнім щорічним темпом  $-0,96$  при грипі та  $-0,61$  при ГРВІ. Проте, врахо-

вуючи поліетіологічність і мінливість збудників, високу сприйнятливість населення та легкий механізм передачі, відмічену позитивну динаміку епідемічного процесу не можна вважати стабільною.

При вивченні вікової структури захворювань на грип і ГРВІ встановлено, що серед зареєстрованих хворих на ГРВІ діти становили 53,4 %, із них 50,8 % припадає на школярів, а серед хворих на грип діти становили 25,5 %, із них 73,8 % — школярі. Представлені дані свідчать про більш значущу роль дітей у розповсюдженні захворюваності на ГРВІ, ніж на грип.

У 2005–2009 рр. лабораторно обстежено 3893 особи, віруси виявлені у 899 (23,1 %) хворих. Аналіз етіологічної структури виявлених вірусів показав, що у 56 (6,2 %) випадках виявлені віруси грипу, серед яких домінували віруси грипу типу А (58,9 %), а у 843 (93,8 %) дослідженнях були виявлені інші віруси, серед яких домінували віруси парагрипу (46,7 %) й аденовіруси (37,2 %). Слід зазначити, що у 2008–2009 рр. зростає етіологічна роль вірусів грипу типу А (H3N2 і H1N1).

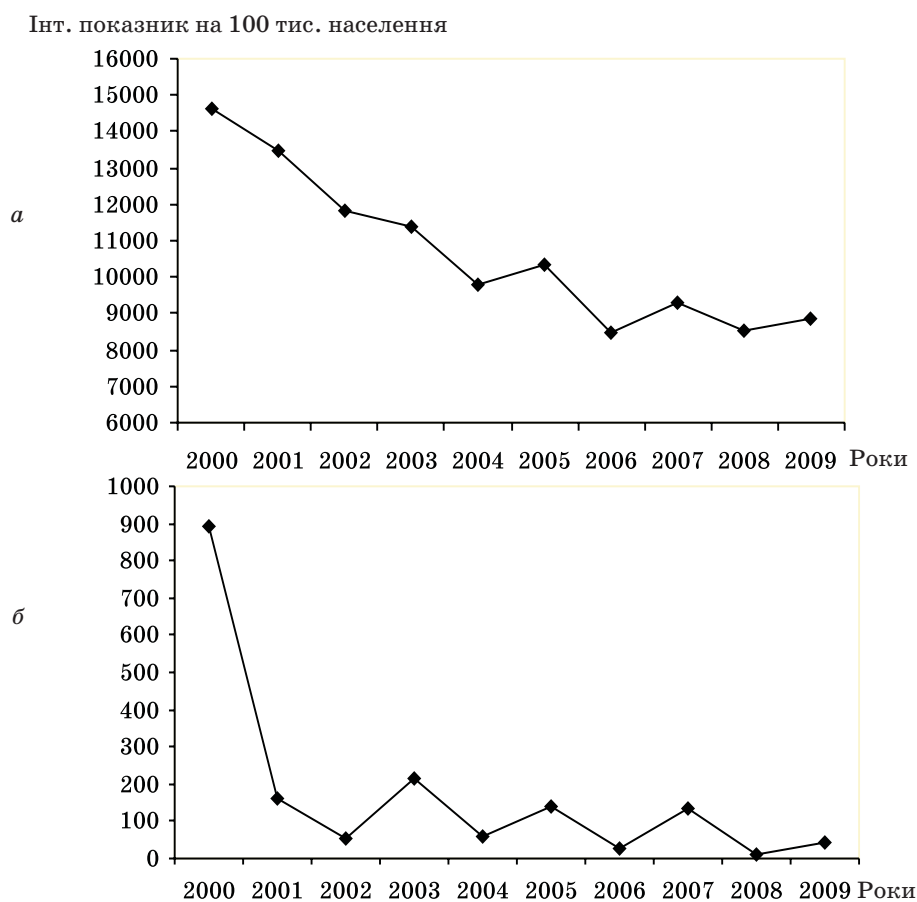


Рис. 1. Динаміка захворюваності на ГРВІ (а) і грип (б) у Харківській області у 2000–2009 рр.

Одним із ефективних засобів профілактики грипу у передепідемічний період є імунопрофілактика, яку успішно проводять у Харківській області особам груп епідемічного і медичного ризику. До сезону 2008–2009 рр. щорічно щеплювали від 29 тис. до 50 тис. населення, що, на наш погляд, сприяло призупиненню виникнення епідемічних підйомів грипу. Остання сезонна імунізація населення (восени 2009 р.) виявилася недостатньо ефективною, у першу чергу, через низьке охоплення щепленнями населення та запізнілі терміни імунізації. У 2009 р. проти грипу було щеплено майже у 5 разів менше осіб, ніж у попередньому році.

Грипу і ГРВІ притаманна сезонність, найбільший підйом захворюваності на грип припадає на холодні місяці року. В Харківській області у 2009 р. ускладнення епідемічної ситуації щодо грипу і ГРВІ було відмічено у жовтні, коли темп приросту став +1,2 %, а на 51-му тижні року (14.12–20.12) захворюваність (45,46 на 10 тис. населення) перевищила епідемічний поріг для цього тижня (40,73), проте вже на 53-му тижні (28.12.09–03.01.10) ситуація стабілізувалася (рис. 2).

Інт. показник на 10 тис. населення

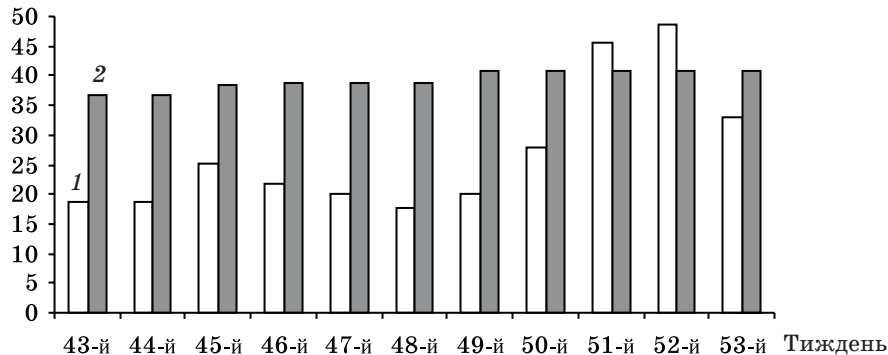


Рис. 2. Захворюваність на грип і ГРВІ в епідемічний сезон 2009 р. у Харківській області: 1 — захворюваність; 2 — епідпоріг для даного тижня

Неблагополучну епідемічну ситуацію, що склалася, можна пояснити формуванням дитячих колективів після загального карантину по Україні. Потім відбулося зниження захворюваності, що припало на період зимових канікул. Таким чином, роз'єднання колективів є одним із провідних протиепідемічних заходів у період епідемічного підйому захворюваності на грип і ГРВІ.

За 9 тижнів (31.10–31.12.09) в області за статистичними даними на грип і ГРВІ перехворіло близько 162 239 тис. осіб (5,3 % населення області), що свідчить про незначний рівень захворюваності для епідемії гри-

пу і ГРВІ. Госпіталізовано було 9339 осіб, тобто 5,8 % хворих. За клінічними ознаками і лабораторними дослідженнями діагноз грип був поставлений 21,3 % хворих, ГРВІ — 67,8 % хворих, а у 10,8 % осіб перебіг хвороби був ускладнений пневмонією. Летальність склала 0,02 % і реєструвалася переважно у осіб з хронічною патологією та інших груп ризику.

Розподіл хворих на грип і ГРВІ за віком показав, що до 51-го тижня реєструвалося більше випадків захворювань на грип і ГРВІ дорослими (51,2–68,8 %), а потім частіше хворіли діти (50,4–53,2 %), що свідчить про вплив соціальних факторів (формування колективів) на поширення грипу і ГРВІ та високу сприйнятливості дітей до респіраторних вірусів.

Серед контингентів з груп ризику особлива увага повинна приділятися вагітним та породіллям, які починаючи з 31.10.09 щодня зверталися по медичну допомогу із симптомами грипу і ГРВІ. За період спостереження серед хворих було зареєстровано 639 вагітних та породілей (0,4 % від усіх захворілих на грип і ГРВІ), більше половини (52,3 %) з них було госпіталізовано. Слід

підкреслити, що попередити захворювання на грип і ГРВІ, особливо його тяжкий перебіг, можливо завдяки своєчасній імунізації проти грипу, тому контингенти з груп ризику повинні щеплюватися у передепідемічний період.

Таким чином, захворюваність на грип і ГРВІ у багаторічній динаміці у Харківській області характеризується циклічністю з інтервалом в 1 рік та осінньо-зимовою сезонністю. Епідемічний підйом захворюваності в сезон 2009–2010 рр. спостерігався у жовтні–грудні, був незначним і зумовлений захворюваністю дитячого населення. Провід-

ним етіологічним фактором грипу став вірус типу А. Відмічався низький рівень охоплення щепленнями проти грипу населення. Серед хворих превалювали випадки ГРВІ, летальність становила 0,02 % (смертність 1,2 на 100 тис. населення), ускладнення пневмонією відбувалось у 10,8 % хворих.

#### Висновки

1. Динаміка захворюваності на грип і ГРВІ у Харківській області характеризується періодичними підйомами та спадами з інтервалом в 1 рік. Під час епідемії грипу в Україні в Харківській області спостерігалось незначне перевищення епідемічного порога на 51–52-му тижнях 2009 р.

2. За результатами лабораторних досліджень виявлено, що на території області домінують віруси парагрипу й аденовіруси, про-

те зросла етіологічна роль вірусу грипу А (H3N2 і H1N1).

3. У період епідемічного сезону захворюваності на грип і ГРВІ 2009–2010 рр. епідемічний поріг був перевищений при формуванні дитячих колективів.

4. За клінічними ознаками та результатами лабораторних досліджень превалювали випадки ГРВІ, при цьому у 10,8 % осіб перебіг захворювання ускладнювався пневмоніями, 0,02 % осіб померло.

5. Щеплення проти грипу осіб із груп ризику у передепідемічний період є найефективнішим профілактичним заходом захисту населення від епідемій та тяжких форм хвороби. Обмежувальні заходи, зокрема припинення роботи навчальних закладів, можуть бути додатковими протиепідемічними заходами в епідемічний період.

#### Література

1. Природные и социальные факторы риска заболеваемости острыми респираторными инфекциями / Л. В. Рубис, В. С. Масюк, О. Г. Хурцилава, А. П. Щербо // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2008. — № 5. — С. 34–37.
2. Грип та його профілактика : [навчальний посібник / за ред. І. В. Дзюблик, В. П. Широкова]. — К., 2005. — 194 с.
3. Профилактика и лечение острых респираторных вирусных инфекций. Применение амиксина : [пособие для врачей / под ред. В. И. Покровского]. — М., 2004. — 45 с.
4. Гендон Ю. З. Пандемия гриппа: предположения и факты / Ю. З. Гендон // Журн. микробиологии. — 2008. — № 5. — С. 109–118.

#### *А.П. Подаваленко, Т.А. Чумаченко, Т.А. Карлова, Т.И. Тонкошкур, И.М. Авдеева* РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГРИППА И ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Проведен епідеміологічний аналіз захворюваності гриппом і острыми респіраторними вірусними інфекціями за 10 лет до пандемії і аналіз епідемічної ситуації в період сезонного підйому 2009 г. в Харківській області. Динаміка захворюваності характеризується періодичними підйомами і спадами з інтервалом в 1 год. В період епідемії гриппа в Україні епідемічний поріг в області был превышен только на 51–52-й неделе при активном формировании детских коллективов. По клиническим признакам у 10,8 % больных выявлена пневмония, летальность составила 0,02 %. Предлагается вакцинация лиц групп риска в преэпидемический период.

**Ключевые слова:** пандемия, эпидемический процесс, сезонность, цикличность, эпидемическая ситуация.

#### *A.P. Podavalenko, T.O. Chumachenko, T.O. Karlova, T.I. Tonkoschkur, I.M. Avdeeva* SPREADING OF FLU AND ACUTE RESPIRATORY VIRUS INFECTIONS IN THE KHARKOV REGION

The epidemiological analysis of morbidity of flu and acute respiratory virus infections 10 years prior to a pandemic and the analysis of an epidemic situation in seasonal decreasing of morbidity in 2009 in Kharkov region is carried out. Dynamics of morbidity were characterized by periodic decreasing and increasing with one year interval. During flu epidemic in Ukraine the epidemic limit in region has been over only on 51<sup>st</sup>–53<sup>rd</sup> weeks in active formation of children's collectives. To clinical signs at 10,8 % of patients the pneumonia was manifested and lethality was 0,02 %. It is offered to vaccinate people of group of risk in the preepidemic period.

**Key words:** pandemic, epidemic process, seasonality, cyclic recurrence, epidemic situation.

Поступила 18.01.10

*В.Н. Козько, М.И. Краснов, А.П. Черкасов\*,  
Е.И. Задорожная\*, Г.Л. Великоданов\**

## РЕЗУЛЬТАТЫ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

*Харьковский национальный медицинский университет*

*\* Областной центр борьбы и профилактики ВИЧ/СПИДа, г. Харьков*

Обследовано 157 больных ВИЧ-инфекцией, у 17,2 % из которых установлена II стадия, у 63,7 % — III стадия, у 19,1 % — IV стадия. У больных с IV стадией наблюдался низкий иммунологический ответ на лечение при исследовании на 48-й и 72-й неделях: количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов — (178±15) и (220±22) клеток/мкл соответственно. При начальном уровне CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов 100–250 клеток/мкл определялся значительный прирост Т-хелперов в течение 24–48 недель. При исследовании вирусной нагрузки установлена супрессия репликации вируса у 90,6 % больных после 24 недель лечения.

*Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, эффективность.*

В настоящее время в Европе сохраняется рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией за счет сохранения высоких темпов эпидемии в странах Восточной Европы. Украина не является исключением в тенденции [1–4].

Согласно официальной статистике, состоянием на 1 октября 2009 г. в Украине зарегистрировано 156 023 ВИЧ-позитивных лиц, 30 002 больных СПИДом и 17 028 больных умерло от СПИДа. По данным специалистов UNAIDS, инфицированность ВИЧ-инфекцией взрослого населения в Украине составляет более 1,63 % [5].

Харьковская область занимает центральное положение среди областей Украины по показателям заболеваемости ВИЧ-инфекцией. В то же время по результатам анализа заболеваемости в 2009 г. интенсивный показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией вырос в 1,1 раза и составил 15,4 случая на 100 тыс. населения (в среднем по Украине 32,0 на 100 тыс. населения). Такая динамика отражается на показателях смертности от СПИДа, которые выросли в 1,2 раза в 2009 г. Особое беспокойство вызывает тот факт, что средний возраст умерших от СПИДа составляет (30,5±5,3) года.

Антиретровирусная терапия (АРТ) является единственным шансом данной категории больных. По данным иностранных исследований, АРТ обладает высокой вирусологической, иммунологической и клинической эффективностью, что позволяет улучшить качество жизни больных, сни-

зить частоту развития СПИД-ассоциированных заболеваний и увеличить продолжительность жизни данных пациентов [6, 7].

Однако, несмотря на достигнутые результаты в области лечения ВИЧ-инфекции, возникают новые аспекты применения АРТ, такие как побочное действие и лекарственные взаимодействия препаратов, неопределенность отдаленных эффектов терапии при условии пожизненного применения лекарственных средств, развитие резистентности у ВИЧ и мн. др. [8–10].

Поэтому в последние годы актуальным является не только разработка новых схем АРТ, но и оценка и оптимизация уже существующих схем лечения [8–10].

Целью исследования явилось изучение динамики клинико-иммунологических и вирусологических показателей у больных с ВИЧ-инфекцией при 192-недельном катамнезе.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 157 больных ВИЧ-инфекцией, которые лечились в Харьковском областном центре борьбы и профилактики ВИЧ/СПИДа и Областной клинической инфекционной больницы г. Харькова. Мужчины составляли 54 %, средний возраст пациентов — (29,8±6,5) года. У 27 (17,2 %) обследованных больных при назначении АРТ была установлена II стадия, у 100 (63,7) % — III стадия, у 30 (19,1 %) — IV стадия [11, 12]. Средний срок пребывания на диспансерном учете до начала АРТ составил (1,5±

1,1) года. При назначении АРТ использовали клинические, иммунологические и вирусологические критерии. При назначении использовали схемы, представленные в клиническом протоколе: ламивудин (ЗТС) и зидовудин (ZDV) в комбинации с эфавиренцом (EFV) или нелфинавиром (NVP); ставудин (d4T) и диданозин (ddi) + EFV или ЗТС + ZDV + лопенавир/ритонавир (LPV/RTV) [11]. Различий в клинических и иммунологических показателях при различных схемах терапии не было.

Клинический контроль состояния пациентов проводили согласно протоколу и осуществляли клинические и биохимические исследования [12]. Определяли уровень CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов моноклональными антителами на проточном цитофлуориметре и вирусную нагрузку методом ПЦР (real-time) через 12, 24, 48, 72, 96 и 120 недель после начала терапии.

Полученные данные статистически обрабатывали [13].

**Результаты и их обсуждение.** Результаты ретроспективного анализа иммунологических показателей и вирусной нагрузки у всей когорты больных ВИЧ-инфекцией, которые получали АРТ, демонстрируют, что достоверное повышение абсолютного и относительного числа CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов отмечалось в 36 и 48 недель терапии ( $p < 0,05$ ), снижение вирусной нагрузки — через 24 недели ( $p < 0,05$ ), табл. 1. Оценив динамику изменений абсолютных и относительных показателей CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса (ИРИ), мы смогли отметить тенденцию повышения в течение первых 24 недель терапии, что связано с различной динамикой восстановления уровня Т-хелперов у пациентов с различными клиническими стадиями ВИЧ-инфекции, исходного уровня иммунодефицита и наличия СПИД-ассоциированного заболевания. Ка-

чественные изменения возникают после 48-й недели терапии. У пациентов с устойчивым вирусологическим ответом отмечалось восстановление уровня Т-хелперов и ИРИ ( $p < 0,05$ ).

Падение уровня вирусной нагрузки до неопределяемого (<40 копий/мкл) по данным ПЦР наблюдалось у 90,6 % больных в течение 24 недель терапии. В последующем при наблюдении когорты из 56 больных отмечалось сохранение отрицательных результатов ПЦР (уровень ниже 30 копий/мкл) на протяжении 120 недель наблюдения. У пациентов данной группы уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов сохранялся в пределах 450–680 клеток/мкл ( $M = 450 \pm 54$  клеток/мкл).

Результаты оценки динамики клинико-иммунологических показателей в зависимости от клинической стадии ВИЧ-инфекции и начального уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов представлены в табл. 2. Установлено, что достоверное нарастание уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов на 12-й неделе отмечалось у пациентов со II клинической стадией заболевания ( $p < 0,05$ ), в то время как при III и IV стадиях отмечалось его увеличение на 24-й и 36-й неделях применения АРТ соответственно ( $p < 0,05$ ). При оценке долговременного катамнеза установлено, что наибольшие результаты отмечались у больных со II клинической стадией. При III клинической стадии в долгосрочной перспективе у больных не выявлено достоверных различий уровня Т-хелперов. При IV стадии на протяжении 48 недель терапии сохранялся низкий уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов.

У больных ВИЧ-инфекцией при назначении АРТ отмечается различная реакция на терапию в зависимости от исходного клинического статуса и выраженности снижения количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов. У пациентов в IV стадии при уровне Т-хелперов ( $45 \pm 12$ ) клеток/мкл (т. е. группа <100 кле-

Таблица 1. Клинико-вирусологические показатели у больных ВИЧ-инфекцией при АРТ

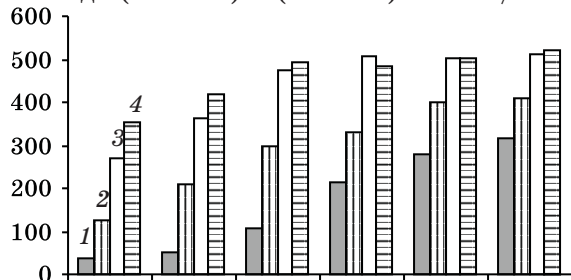
Показатель	Антиретровирусная терапия							
	начало	12 нед	24 нед	36 нед	48 нед	72 нед	96 нед	120 нед
CD4 <sup>+</sup> -лимфоциты								
%	12,2±4,1	14,0±4,8	20,3±3,7	21,4±4,2	23,1±3,5	32,3±3,5	37,3±5,1	38,2±4,6
абс.	125±22	185±20	232±32	330±21	370±36	423±35	450±28	443±33
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	0,2±0,1	0,32±0,1	0,36±0,1	0,43±0,1	0,9±0,1	1,20±0,12	1,2±0,1	1,7±0,2
Вирусная нагрузка ВИЧ, lg	4,8±0,9	—	1,5±0,9	1,30	—	—	—	—
Позитив. результат ПЦР ВИЧ, %	100	—	9,4	3,75	—	—	—	—

Таблиця 2. Динаміка уривня CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів у больних ВІС-інфекцією при АРТ, кліток/мкл

Стадія захворювання	Антиретровірусна терапія					
	начало	12 нед	24 нед	36 нед	48 нед	72 нед
II (n=27)	252±15	292±20*	319±17*	379±18	379±20 <sup>#</sup>	419±17 <sup>#</sup>
III (n=100)	159±27	198±21	286±21*	284±22	364±23 <sup>#</sup>	386±20 <sup>#</sup>
IV (n=30)	115±25	135±21	158±30	204±18*	284±17 <sup>#</sup>	294±19 <sup>#</sup>

Примечание.  $p < 0,05$ ; достовірно при сравнении с показателем: \* в начале терапии, <sup>#</sup> на 24-й неделе терапии.

ток/мкл) наблюдався самый низкий эффект терапии с длительным приростом уривня Т-хелперов (рисунок). На 48-й и 72-й неделях терапии количество Т-хелперов возрастало до (178±15) и (220±22) кліток/мкл



Начало 24 нед 36 нед 48 нед 72 нед 96 нед  
Динаміка уривня CD4<sup>+</sup>-кліток у больних ВІС-інфекцією з різним початковим уривнем при АРТ (параметри М):

1 — <100 кліток/мкл; 2 — 100–250 кліток/мкл;  
3 — 251–300 кліток/мкл; 4 — >300 кліток/мкл

соответственно ( $p < 0,05$ ) при условии полной вирусной супрессии по данным исследования вирусной нагрузки.

При содержании Т-хелперов 100–250 кліток/мкл наблюдается более быстрая динамика восстановления иммунного статуса, чем при их уровне <100 кліток/мкл. Наилучшие результаты отмечались у больнх с высоким исходным уривнем CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів (300–350 кліток/мкл и более).

Следует отметить, что назначение АРТ является эффективным при лечении ВІС-інфекції. Представленные в исследовании результаты свидетельствуют о том, что иммунологическая и клиническая эффективность лечения зависит от клинической стадии заболевания, иммунного статуса и вирусной нагрузки у пациента. Решающим моментом является уривень Т-хелперов в начале терапии [14, 15].

### Література

- Щербінська А. М. Методичні аспекти проблеми ВІЛ/СНІД в Україні / А. М. Щербінська // Мистецтво лікування. — 2006. — № 2 (28). — С. 14–16.
- Regional differences in the risk of triple class failure in European patients starting combination antiretroviral therapy after 1 January 1999 / A. Mocroft, A. Horban, B. Clotet [et al.] // HIV Med. — 2008. — Jan. — V. 9 (1). — P. 41–46.

В течение 24 недель терапии у 90,6 % больнх достигается супрессия репликации вируса по данным ПЦР, однако количество CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів может оставаться ниже критического (до 200 кліток/мкл) у больнх с изначально низким уривнем Т-хелперов. Поэтому наиболее оптимальным подходом к терапии больнх ВІС-інфекцією является назначение АРТ на основании показателей вирусной нагрузки даже в ранних стадиях заболевания [16, 17]. В то же время поздняя диагностика ВІС-інфекції в клинически манифестных стадиях во многих случаях не позволяет назначать терапию при сохранной иммунной системе (CD4<sup>+</sup>-лімфоциты 350 кліток/мкл и более) на основании вирусологических показаний для терапии [4]. Поэтому возникает вопрос о разработке новой системы лабораторного мониторинга ВІС-інфекції, направленно-го на диагностику заболевания в ранних клинических стадиях [18].

Таким образом, на фоне применения АРТ в течение первого года терапии отмечается супрессия вируса, в результате чего отмечается достовірное увеличение уривня Т-хелперов. Наилучшие результаты лечения наблюдаются у больнх со II стадией заболевания. Поэтому терапия должна назначаться на ранних стадиях заболевания при высоком уривнях CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів на основании вирусологических критериев. При назначении терапии по клиническим показаниям у пациентов с III–IV стадиями заболевания отмечается медленное восстановление уривня CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів даже при полной супрессии репликации вируса, что обусловлено наличием множественных оппортунистических заболеваний и снижением общей реактивности организма.

3. Mahy M. Measuring the impact of the global response to the AIDS epidemic: challenges and future directions / M. Mahy, M. Warner-Smith, K. A. Stanecki // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* — 2009. — Dec. — V. 52, suppl. 2. — P. S152–S159.
4. Hamers F. F. Diagnosed and undiagnosed HIV-infected populations in Europe / F. F. Hamers, A. N. Phillips // *HIV Med.* — 2008. — Jul. — V. 9, suppl. 2. — P. 6–12.
5. UNAIDS report, 2008. — 2008. — Режим доступа : [http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2008/jc1510\\_2008\\_global\\_report\\_pp1\\_10\\_en.pdf](http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2008/jc1510_2008_global_report_pp1_10_en.pdf).
6. The EuroSIDA study: Regional differences in the HIV-1 epidemic and treatment response to antiretroviral therapy among HIV-infected patients across Europe: a review of published results / D. Podlekareva, W. Bannister, A. Mocroft [et al.] // *Cent. Eur. J. Public. Health.* — 2008. — Sep. — V. 16 (3). — P. 99–105.
7. Adherence to anti-retroviral therapy among HIV patients in Bangalore, India / M. B. Cauldbeck, C. O'Connor, M. B. O'Connor [et al.] // *AIDS Res. Ther.* — 2009. — Apr. — V. 28 (6). — P. 7.
8. Cox L. E. Predictors of medication adherence in an AIDS clinical trial: patient and clinician perceptions / L. E. Cox // *Health Soc. Work.* — 2009. — Nov. — V. 34 (4). — P. 257–264.
9. Metabolic acidosis in AIDS patients / E. F. Daher, L. C. Cezar, G. B. Jr. Silva [et al.] // *Arch. Med. Res.* — 2009. — Feb. — V. 40 (2). — P. 109–113.
10. Nachega J. B. Impact of metabolic complications on antiretroviral treatment adherence: clinical and public health implications / J. B. Nachega, M. P. Trotta, M. Nelson // *Curr. HIV/AIDS Rep.* — 2009. — Aug. — V. 6 (3). — P. 121–129.
11. Наказ МОЗ України від 13.04.07 № 182. Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків.
12. Наказ МОЗ України від 04.10.06 № 658. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків.
13. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. — К. : Морион, 2000. — 320 с.
14. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies / J. A. Sterne, M. May, D. Costagliola [et al.] // *Lancet.* — 2009. — V. 373. — P. 1352–1363.
15. Outcomes from monitoring of patients on antiretroviral therapy in resource-limited setting with viral load, CD4 cell count, or clinical observation alone: a computer simulation model / A. Phillips, D. Pillay, A. Miners [et al.] // *Lancet.* — 2009. — V. 373. — P. 1443–1451.
16. The prognostic importance of changes in CD4(+) cell count and HIV-1 RNA level in women after initiating highly active antiretroviral therapy / K. Anastos, Y. Barron, M. H. Cohen [et al.] // *Annals of Internal Medicine.* — 2004. — V. 140. — P. 256–264.
17. When to initiate antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults: a review for clinicians and patients / E. Wooda, R. S. Hogga, R. Harrigana [et al.] // *Lancet. Infectious Diseases.* — 2005. — V. 5. — P. 407–414.
18. Indicator disease-guided testing for HIV — the next step for Europe? / B. Gazzard, N. Clumeck, J. D. Lundgren [et al.] // *HIV Medicine.* — 2009. — V. 9. — P. 34–40.

**V.M. Козько, М.І. Краснов, О.П. Черкасов, К.І. Задорожна, Г.Л. Великоданов**  
**РЕЗУЛЬТАТИ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ**  
**ВІД КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ**

Обстежено 157 хворих на ВІЛ-інфекцію, у 17,2 % з яких встановлена II стадія, у 63,7 % — III стадія, у 19,1 % — IV стадія. У хворих IV стадії спостерігалась низька імунологічна відповідь на лікування при дослідженні на 48-му і 72-му тижнях: кількість CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів — (178±15) і (220±22) клітини/мкл відповідно. При початковому рівні CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів 100–250 клітини/мкл визначався значний приріст Т-хелперів протягом 24–48 тижнів. При дослідженні вірусного навантаження встановлена супресія реплікації вірусу у 90,6 % хворих після 24 тижнів лікування.

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, антиретровірусна терапія, ефективність.

**V.M. Kozko, M.I. Krasnov, O.P. Cherkasov, K.I. Zadorojna, G.L. Belikodanov**  
**RESULTS OF ANTIRETROVIRAL THERAPY AT PATIENTS WITH HIV-INFECTION IN DEPENDENCE**  
**FROM CLINIC AND IMMUNE DATA**

157 patients with HIV-infection were observed. II stage was diagnosed in 17,2 % patients, III stage — in 63,7 %, IV stage — in 19,1 %. Low immune response to therapy on 48<sup>th</sup> and 72<sup>nd</sup> week of observation was shown and level of CD4<sup>+</sup>-lymphocytes were equal to (178±15) and (220±22) cell/μl respectively. The most increasing of T-helper count during 24–48 weeks was proved on initial level CD4<sup>+</sup>-cell 100–250 cell/μl. Suppression of viral replication was found in 90,6 % patients after 24 weeks of treatment proved by investigation of viral load.

**Key words:** HIV-infection, antiretroviral therapy, efficacy.

Поступила 18.01.10

*С.В. Кузнєцов, Т.О. Кірсанова, Т.С. Манукян*

## КЛІНІЧНІ І ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ МІКСТ-ГЕРПЕСВІРУСНИХ МЕНІНГІТІВ У ДІТЕЙ

*Харківський національний медичний університет*

Показано, що мікст-герпесвірусні менінгіти, зумовлені поєднанням вірусу простого герпесу з цитомегаловірусом, частіше реєструються у дітей дошкільного і шкільного віку з обтяженим преморбідним фоном, середнього фізичного і фізіологічного нервово-психічного розвитку, дещо частіше весною та влітку. Клінічна картина захворювання переважно вкладається у рамки середньотяжких форм та характеризується наявністю токсичного, катарального, загально мозкового, гепатолієнального або гепатосиндрому. У периферичній крові хворих частіше реєструються лімфоцитоз, збільшення ШОЕ, анемія; у половини хворих у сечі виявляється білок, у третини — ацетон; у лікворі — помірний лімфоцитарний цитоз, зниження вмісту натрію та кальцію. На ЕКГ у хворих дітей виявляється синусова аритмія і порушення процесів реполяризації. На ЕхоЕГ у переважної більшості хворих реєструється нормотензія.

**Ключові слова:** діти, вірусний менінгіт, вірус простого герпесу, цитомегаловірус.

Вірусні менінгіти у дітей — це одні з найбільш тяжких нейроінфекційних захворювань за частотою і виразністю тяжких наслідків. У 15–60 % випадків від загальної захворюваності на вірусні ураження центральної нервової системи вірусні менінгіти завершуються смертю захворілих [1]. У 85–96 % випадків герпесвірусних менінгітів має місце так званий неврологічний дефіцит. Все це, у свою чергу, стає причиною інвалідизації та соціальної дезадаптації реконвалесцентів [2, 3]. Серед етіологічних чинників вірусних менінгітів на першому місці знаходяться віруси сімейства герпес [4, 5]. В останні роки зростає частота реєстрації мікст-герпесвірусних уражень нервової системи у дітей [6, 7]. Виявлення саме поєданого ураження нервової системи вірусами цього сімейства вже на ранніх етапах захворювання є важливим завданням діагностичного процесу, тому що це дозволяє своєчасно проводити корекцію терапії для зниження тяжкості і частоти резидуальних неврологічних порушень [8–10]. Тому питання діагностики вірусних менінгітів у дітей є однією з найбільш поширених проблем нейроінфекційної патології [11, 12].

Мета дослідження — вивчення клінічної картини мікст-герпесвірусних менінгітів, аналіз результатів загальноприйнятих лабораторних та інструментальних методів дослідження для удосконалення діагностики даної патології.

**Матеріал і методи.** Проаналізована клінічна картина та результати загальноприйнятих лабораторно-інструментальних методів обстеження 15 дітей, хворих на мікст-герпесвірусні менінгіти, зумовлені поєднанням вірусу простого герпесу та цитомегаловірусу. Всі діти були госпіталізовані в обласну дитячу інфекційну клінічну лікарню м. Харкова.

Верифікацію діагнозу здійснювали шляхом виявлення специфічних антитіл до вірусів методом імуноферментного аналізу (ІФА), ДНК вірусів у сироватці крові та лікворі методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), мікроскопічним методом.

**Результати та їх обговорення.** Під спостереженням знаходилися 15 дітей віком від 1 місяця до 15 років, хворих на мікст-герпесвірусні менінгіти, з них 2 (13,3 %) — першого року життя, 3 (20,0 %) — віком 1–3 років, 4 (26,7 %) — 4–6 років, 2 (13,3 %) — 7–11 років, 4 (26,7 %) — 12–15 років. Серед хворих було 7 (46,7 %) хлопчиків та 8 (53,3 %) дівчинок.

Взимку було зареєстровано 3 (20,0 %) випадки захворювання, у весняний період — 4 (26,7 %), влітку — 5 (33,3 %), восени — 3 (20,0 %).

Аналіз анамнезу перших трьох років життя хворих дітей виявив, що всі вони були народжені від вагітності, ускладненої загрозою переривання та гестозом I та/або II половини, і у ранньому віці були переве-

дені на штучне вигодовування. У 2 (13,3 %) дітей в анамнезі спостерігалися прояви алергії. 11 (73,3 %) дітей перенесли у минулому одне або декілька захворювань: 9 (60,0 %) — гострі респіраторні інфекції, 1 (6,7 %) — бронхіт, 1 (6,7 %) — пневмонію та 2 (13,3 %) — кишкові інфекції.

Нервово-психічний розвиток у 14 (93,3 %) хворих відповідав віку, у 1 (6,7 %) була його затримка.

При аналізі фізичного розвитку хворих дітей встановлено, що він був нижчим за середній ( $<1\sigma$ ) у 3 (20,0 %) дітей, середнім ( $\pm 1\sigma$ ) у 9 (60,0 %), вищим за середній ( $>1\sigma$ ) у 3 (20,0 %).

Діти поступали до стаціонара на перший-другий день від початку захворювання. Загальний стан 13 (86,7 %) дітей був середньотяжким, 2 (13,3 %) — тяжким.

*Таблиця 1. Основні клінічні прояви мікст-герпесвірусних менінгітів у дебюті хвороби*

Клінічна ознака	Кількість хворих	
	абс.	%
Температура тіла, °C	15	100
підвищення до 38	5	33,3
38,1–39,0	8	53,3
39,1–40,0	2	13,3
Слизіві виділення з носу	4	26,7
Гіперемія слизової ротоглотки	11	73,3
Збільшення розмірів печінки	6	40,0
Збільшення розмірів селезінки	1	6,7
Головний біль	8	53,3
Судоми	3	20,0
Блювання	5	33,3
одноразове	2	40,0
багаторазове	3	60,0
Позитивні менінгеальні симптоми	4	26,7

*Таблиця 2. Біохімічні показники ліквору дітей, хворих на мікст-герпесвірусні менінгіти*

Показник	Хворі діти	Норма*	p
Білок, г/л	0,36±0,10	0,28±0,05	≥0,1
Глюкоза, ммоль/л	3,54±0,21	3,05±0,85	≥0,1
Калій, ммоль/л	2,53±0,06	2,85±0,35	≥0,1
Натрій, ммоль/л	133,50±1,50	143,0±3,0	≤0,02
Кальцій, ммоль/л	0,83±0,02	1,20±0,15	≤0,02
Хлор, ммоль/л	121,10±1,30	125,0±7,0	≥0,1

\* За норму взяті результати дослідження Г.В. Резнікова [13].

Клінічна картина мікст-герпесвірусних менінгітів характеризувалась симптомами інтоксикації, гепатосиндромом або гепатолієнальним, катаральним, загальномоозковим синдромом (табл. 1). Підвищення температури тіла протягом перших 3–5 діб було зареєстровано у всіх хворих, з них у 5 (33,3 %) дітей — до 38,0 °C; у 8 (53,3 %) — до 39,0 °C; у 2 (13,3 %) — вище 39,0 °C. У 11 (73,3 %) хворих виявлені зміни з боку верхніх дихальних шляхів. Виділення з носу реєструвалися у 4 (26,7 %) дітей, гіперемія слизової оболонки ротоглотки — у 11 (73,3 %). У 5 (33,3 %) хворих відмічалось помірне збільшення розмірів печінки, у 1 (6,7 %) — печінки і селезінки. 8 (53,3 %) хворих на початку хвороби скаржилися на інтенсивний головний біль. У 3 (20,0 %) дітей у першу добу реєструвалися короткотривалі клоно-тонічні судоми. У 5 (33,3 %) хворих протягом перших 2 діб захворювання відмічалось блювання, у 2 з них (40,0 %) воно було одноразовим, у 3 (60,0 %) — багаторазовим. Позитивні менінгеальні симптоми (ригідність м'язів потилиці, верхній, середній, нижній симптоми Брудзинського та симптом Керніга) виявлені у 4 (26,7 %) дітей.

У периферичній крові хворих визначені такі зміни: анемія — у 3 (20,0 %) дітей, лімфоцитоз — у 10 (66,7 %) на тлі фізіологічної кількості лейкоцитів та збільшення ШОЕ — у 4 (26,7 %).

У сечі 8 (53,3 %) хворих було виявлено білок, у 3 (20,0 %) — ацетон.

При дослідженні ліквору у всіх хворих дітей реєструвався плеоцитоз (211,0±17,3) клітини в 1 мкл з перевагою лімфоцитів — (168,0±7,4) клітини в 1 мкл. Біохімічні показники ліквору в гострий період захворювання подані у табл. 2.

У лікворі хворих виявлено вірогідне зниження кількісного вмісту натрію та кальцію; рівень білка, глюкози, калію та хлору знаходився в межах фізіологічних показників.

При проведенні ЕКГ у 3 (20,0 %) дітей реєструвалася синусова аритмія, у 2 (13,3 %) — порушення процесів реполяризації.

Дані ЕхоЕГ свідчили про те, що у 11 (73,3 %) хворих мала місце нормотензія, у 4 (26,7 %) — гіпертензія.

#### Висновки

1. Мікст-герпесвірусні менінгіти, зумовлені поєднанням вірусу простого герпесу з цитомегаловірусом, частіше реєструються у дітей віком до 7 років (60 %) з обтяженим преморбідним фоном, середнього фізичного розвитку (60 %), дещо частіше весною та літом (27 та 33 % відповідно).

2. Клінічна картина захворювання переважно вкладається у рамки середньотяжких (87 %) форм та характеризується наяв-

ністю токсичного (100 %), катарального (73 %), загальномоозкового (55 %), гепатолієнального або гепатосиндрому (40 %).

3. У периферичній крові хворих у 67 % випадків реєструється лімфоцитоз, у 27 % — збільшення ШОЕ, у 20 % — анемія. У половини хворих у сечі виявляється білок, у третини — ацетон.

4. У лікворі хворих дітей відмічається помірний лімфоцитарний цитоз, зниження кількісного вмісту натрію та кальцію, в той же час рівень білка, глюкози, калію та хлору знаходиться в межах фізіологічних показників.

5. У переважній більшості хворих (73 %) реєструється лікворна нормотензія, у 20 % — синусова аритмія, у 13 % — порушення процесів реполяризації.

#### Література

1. Деконенко Е. П. Спектр нейроинфекций, связанных с вирусами герпеса / Е. П. Деконенко, М. А. Лобов, М. Р. Идисова // Вестник практической неврологии. — 1999. — № 5. — С. 232–238.
2. Зозуля І. С. Ураження нервової системи герпетичної етіології / І. С. Зозуля, Л. В. Муравська // Український медичний часопис. — 2001. — № 2. — С. 30–34.
3. Whitley R. Herpes simplex viruses / R. Whitley, D. Kimberlin, B. Roizman // Clinical infectious diseases. — 1998. — № 3. — P. 541–553.
4. Дракина С. А. Поражение ЦНС при генерализированной герпетической инфекции / С. А. Дракина, М. К. Недзведь, А. Г. Коломиец // Клиническая медицина. — 1995. — № 6. — С. 28–29.
5. Боковой А. Г. Герпесвирусные инфекции у детей. — М. : МАКС Пресс, 2008. — 141 с.
6. Гранитов В. М. Герпесвирусная инфекция / В. М. Гранитов. — М. : Медкнига ; Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2001. — 88 с.
7. Celum C. The interaction between Herpes simplex virus and human immunodeficiency virus / C. Celum // Herpes. — 2004. — № 11 (suppl. 1). — P. 36–44.
8. Ihekweba U. K. Clinical features of viral meningitis in adults: significant differences in cerebrospinal fluid findings among herpes simplex virus, varicella zoster virus, and enterovirus infections / U. K. Ihekweba, G. Kudesia, M. W. McKendrick // Clinical Infectious Diseases. — 2008. — № 15. — P. 783–789.
9. Tyler K. L. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's syndrome / K. L. Tyler // Herpes. — 2004. — № 11 (suppl. 2). — P. 57A–64A.
10. Kimberlin D. Herpes simplex virus, meningitis and encephalitis in neonates / D. Kimberlin // Herpes. — 2004. — № 11 (suppl. 2). — P. 65A–76A.
11. Aurelius E. Neurological morbidity after herpes simplex virus type 2 meningitis: a retrospective study of 40 patients / E. Aurelius, M. Forsgren, E. Gille // Scandinavian Journal of Infectious Diseases. — 2002. — № 34 (4). — P. 278–283.
12. Caviness A. C. The prevalence of neonatal herpes simplex virus infection compared with serious bacterial illness in hospitalized neonates / A. C. Caviness, G. J. Demmler, Y. Almendarez // The Journal of Pediatrics. — 2008. — № 153 (2). — P. 164–169.
13. Резніков Г. В. Використання окремих показників дослідження спинномозкової рідини в диференціальній діагностиці та прогнозування перебігу менінгітів у дітей / Г. В. Резніков, Н. М. Звонина, Т. І Трюханов // Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами : VI з'їзд інфекціоністів України : матеріали з'їзду. — Тернопіль : Укрмедкнига, 2002. — С. 184–185.

**С.В. Кузнецов, Т.А. Кирсанова, Т.С. Манукян**

#### КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МИКСТ-ГЕРПЕСВИРУСНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ

Показано, что микст-герпесвирусные менингиты, обусловленные сочетанием вируса простого герпеса с цитомегаловирусом, чаще регистрируются у детей дошкольного и школьного возраста с отягощенным преморбидным фоном, среднего физического и физиологического нервно-психического развития, несколько чаще весной и летом. Клиническая картина заболевания пре-

имущественно укладывается в рамки среднетяжелых форм и характеризуется наличием токсичного, катарального, общемозгового, гепатолиенального или гепатосиндрома. В периферической крови больных чаще регистрируются лимфоцитоз, увеличение СОЭ, анемия; у половины больных в моче выявляется белок, у трети — ацетон; в ликворе — умеренный лимфоцитарный цитоз, снижение содержания натрия и кальция. На ЭКГ у больных детей выявляется синусовая аритмия и нарушения процессов реполяризации. На ЭхоЭГ у подавляющего большинства больных регистрируется нормотензия.

*Ключевые слова:* дети, вирусный менингит, вирус простого герпеса, цитомегаловирус.

*S.V. Kuznetsov, T.A. Kirsanova, T.S. Manukyan*

#### CLINICAL AND LABORATORY-INSTRUMENTAL FEATURES OF MIXED HERPESVIRAL MENINGITIS IN CHILDREN

It was shown, that the children of pre-school and school age with the burdened premorbid background, the average physical and physiological neuropsychic development more often have mixed herpesviral meningitis, caused by the combination of the virus of herpes simplex with the cytomegalovirus, somewhat more frequent in spring and in summer. The clinical picture was characterized by the symptoms of intoxication, catarrhal, general cerebral, hepatolienal or hepatosyndrome. In the peripheral blood of patients more there are found lymphocytosis, increase of ESR, anemia; in the urine of half of patients there is detected protein, of third part — acetone; in the liquor there is moderate lymphocytic cytosis, decrease of level of sodium and calcium. On electrocardiogram of children there are revealed sinus arrhythmia and disturbances of repolarization processes. On the echoencephalogram of the overwhelming majority of patients it is recorded normotension.

*Key words:* children, viral meningitis, herpes simplex virus, cytomegalovirus.

*Поступила 11.12.09*

*І.Ю. Анненкова, С.В. Кузнєцов*

## РОЛЬ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ФОРМУВАННІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ МОНОНУКЛЕОЗІ У ДІТЕЙ

*Харківський національний медичний університет*

У дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, досліджено рівні Т-лімфоцитів (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>) і В-лімфоцитів (CD19<sup>+</sup>, CD21<sup>+</sup>) у гострому періоді захворювання та у періоді ранньої реконвалесценції. Виявлено їхню роль у формуванні структурно-функціонального стану печінки при інфекційному мононуклеозі.

**Ключові слова:** діти, інфекційний мононуклеоз, печінка, клітинний імунітет.

Серед вірусів, що викликають ураження печінки, друге місце після вірусів гепатиту посідає вірус Епштейна–Барр (ВЕБ) — збудник інфекційного мононуклеозу (ІМ) [1, 2]. На сучасному етапі доведена здатність останнього до прямого ураження гепатоцитів [3, 4].

Ураження печінки при ІМ у більшості випадків проходить безсимптомно, але, за даними різних авторів, у 16–90 % випадків на тлі підвищення рівня трансаміназ і порушення структурно-функціонального стану органа в цілому [1, 5]. При цьому численні дослідження показують, що структурні та функціональні зміни у печінці при даній патології зберігаються тривало — від 6–8 місяців до 3–5 років [1, 6].

Встановлено, що клінічна маніфестація ІМ супроводжується змінами імунологічної реактивності [7, 8]. І саме особливими імуноної відповіді зумовлюють клінічні ознаки захворювання і відповідно ураження печінки [7, 9].

Доведено, що під час первинного інфікування вірус уражає 20–30 % В-лімфоцитів з поверхневим рецептором CD21<sup>+</sup>, що є безпосередніми клітинами-мішенями для ВЕБ [10]. Основним механізмом імунного захисту вважають вірус-специфічні CD8<sup>+</sup> цитотоксичні Т-лімфоцити [10, 11]. Однак контроль розповсюдження ВЕБ *in vivo* здійснюють не тільки CD8<sup>+</sup>-клітини, а й CD4<sup>+</sup>, які викликають апоптоз уражених В-лімфоцитів [12] і, за даними багатьох авторів, у свою чергу, також можуть бути ураженими вірусом [7, 10, 12].

Отже, ІМ Епштейна–Барр вірусної етіології маніфестує на тлі певних напружених адаптаційних імунних змін, зокрема клітинної ланки захисту, у зв'язку з чим ви-

никає інтерес до дослідження впливу імунологічної реактивності на структурно-функціональний стан печінки у дітей при ІМ.

Метою роботи є вивчення значущості клітинної ланки імунітету у формуванні структурно-функціонального стану печінки при ІМ у дітей.

**Матеріал і методи.** Дослідження проводилось на базі обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні м. Харкова. Обстежено 103 дитини віком 12–17 років, хворих на ІМ Епштейна–Барр вірусної етіології середньої тяжкості. Етіологію захворювання встановлювали на підставі виявлення в крові хворих специфічних маркерів до ВЕБ методами ІФА і ПЛР. Контрольну групу склали 32 здорові дитини, репрезентативні за віком, статтю. Серед хворих на ІМ було виділено дві групи: у першу ввійшли діти з незначним збільшенням розмірів печінки і структурними змінами паренхіми при УЗД, без порушення функціональних печінкових проб, у другу — хворі з проявами гепатиту: гепатомегалією, характерними структурними змінами органа при УЗД, підвищенням рівней трансаміназ АлАТ і АсАТ, тимолового та інших показників.

Кількісний вміст популяцій та субпопуляцій імунних клітин крові визначали методом непрямой імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл до поверхневих антигенів лімфоцитів CD виробництва ВАТ «Сорбент» (м. Москва, Росія).

Обстеження дітей проводилось у перший день при надходженні в стаціонар (гострий період) та при виписці (період ранньої реконвалесценції). Достовірність результатів дослідження оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

**Результати.** Показники клітинної ланки імунітету хворих на ІМ без порушення і з порушенням структурно-функціонального стану печінки при надходженні їх в стаціонар і при виписці наведені в таблиці.

У хворих на ІМ з ознаками порушення структурно-функціонального стану печінки в гострий період захворювання спостерігались вірогідні відхилення від нормативу у вигляді достовірного збільшення числа

*Імунологічні показники хворих на ІМ без порушення і з порушенням структурно-функціонального стану печінки при ІМ, (M±t) %*

Показник	Контроль (n=32)	Гострий період (n=51)	Період реконвалесценції (n=49)
		<i>Без порушень</i>	
CD4 <sup>+</sup>	37,78±0,35	40,23±0,16*	37,52±0,25 <sup>#</sup>
CD8 <sup>+</sup>	30,81±0,45	45,01±0,32*	38,48±0,36* <sup>#</sup>
CD19 <sup>+</sup>	16,63±0,39	20,71±0,36*	19,51±0,20* <sup>#1</sup>
CD21 <sup>+</sup>	17,03±0,40	19,29±0,26*	17,98±0,14* <sup>#1</sup>
		<i>З порушеннями</i>	
CD4 <sup>+</sup>	37,78±0,35	38,85±0,43	36,54±0,28* <sup>#1</sup>
CD8 <sup>+</sup>	30,81±0,45	31,88±0,35	29,54±0,25* <sup>#1</sup>
CD19 <sup>+</sup>	16,63±0,39	23,08±0,28*	19,19±0,3* <sup>#</sup>
CD21 <sup>+</sup>	17,03±0,40	27,46±0,22* <sup>#</sup>	24,22±0,42* <sup>#</sup>

*Примітка.* Вірогідно по відношенню до контролю: \* p<0,001; \*<sup>1</sup> p<0,05; між групами хворих: <sup>#</sup> p<0,001; <sup>#1</sup> p<0,01.

З даних таблиці видно, що у хворих без порушення структурно-функціонального стану печінки в гострому періоді захворювання спостерігались значні зміни імунної реактивності, які полягали у збільшенні вмісту CD4<sup>+</sup> на 6,1 % (p<0,001), CD8<sup>+</sup> — на 46,1 % (p<0,001), CD19<sup>+</sup> — на 24,7 % (p<0,001) та CD21<sup>+</sup> — на 13,5 % (p<0,001). При цьому встановлений значно підвищений вміст цитотоксичних Т-лімфоцитів CD8<sup>+</sup>, які володіють основним механізмом імунного захисту проти ВЕБ [10, 11].

У періоді ранньої реконвалесценції не відмічалось нормалізації показників імунітету, за винятком вмісту CD4<sup>+</sup> (p>0,05). Встановлено вірогідні відмінності від нормативу, які полягали у підвищенні вмісту цитотоксичних Т-лімфоцитів CD8<sup>+</sup> на 25 % (p<0,001), В-лімфоцитів CD19<sup>+</sup> — на 17,5 % (p<0,001) і CD21<sup>+</sup> — на 5,9 % (p<0,05).

У період реконвалесценції відмічалось вірогідне зниження рівня Т-лімфоцитів-хелперів (CD4<sup>+</sup>) відносно такого у гострий період захворювання на 6,7 % (p<0,001), Т-лімфоцитів з цитотоксичними та супресорними властивостями (CD8<sup>+</sup>) — на 22,5 % (p<0,001), В-лімфоцитів (CD19<sup>+</sup>) — на 5,8 % (p<0,01) і В-лімфоцитів — мішеней для ВЕБ (CD21<sup>+</sup>) — на 6,8 % (p<0,001). Однак функціональне напруження імунного гомеостазу залишалось на доволі високому рівні.

В-лімфоцитів (CD19<sup>+</sup>) на 39,2 % (p<0,001) і В-лімфоцитів, що несуть рецептори до ВЕБ (CD21<sup>+</sup>), — на 61,8 % (p<0,001). Вміст Т-лімфоцитів-хелперів (CD4<sup>+</sup>) і цитотоксичних лімфоцитів (CD8<sup>+</sup>) майже не відрізнявся від нормативу (p>0,05). При цьому найбільш вираженими були зміни вмісту CD21<sup>+</sup>-В-лімфоцитів — його підвищення.

У періоді ранньої реконвалесценції не встановлено нормалізації показників клітинного імунітету. Вірогідні відмінності від нормативу полягали в збільшенні вмісту CD21<sup>+</sup>-лімфоцитів на 42,4 % (p<0,001) і CD19<sup>+</sup>-лімфоцитів — на 15,7 % (p<0,001), а також у зменшенні факторів противірусного захисту — CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів — на 4,3 % (p<0,05) і CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів на 3,7 % (p<0,05). При цьому найбільші відхилення від нормативу відмічено у вигляді збільшення вмісту CD21<sup>+</sup> В-лімфоцитів.

Таким чином, у періоді ранньої реконвалесценції відбувається збільшення імуні-депресії. На користь останнього свідчить той факт, що якщо в гострому періоді захворювання усе ж таки спостерігалась тенденція до компенсаторної функції імунітету (збільшення вмісту CD4<sup>+</sup> і CD8<sup>+</sup> Т-лімфоцитів; p>0,05), то у періоді реконвалесценції встановлено вірогідне зниження їх вмісту, тобто декомпенсація їх функції. Так, у періоді реконвалесценції у порівнянні з гост-

рим періодом захворювання виявлено зниження вмісту цитотоксичних Т-лімфоцитів CD8<sup>+</sup> на 7,6 % ( $p < 0,001$ ).

Отже, найбільш значні зміни імунітету у хворих з порушенням структурно-функціонального стану печінки виявляються у вигляді різкого збільшення загального пулу В-лімфоцитів, особливо пулу CD21<sup>+</sup>-лімфоцитів, на тлі депресії факторів противірусного імунітету — CD4<sup>+</sup> і CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів як в гострий період захворювання, так і у періоді реконвалесценції.

При порівнянні значень імунологічних показників хворих з різним структурно-функціональним станом печінки виявлено вірогідні відмінності показників між групами хворих. Вони полягали в тому, що у хворих з порушенням структурно-функціонального стану печінки виявлено більш високі, ніж в групі без порушень, значення CD19<sup>+</sup> — на 11,6 % ( $p < 0,001$ ), CD21<sup>+</sup> — на 42,5 % ( $p < 0,001$ ) і більш низькі значення CD4<sup>+</sup> — на 3,3 % ( $p < 0,001$ ) та CD8<sup>+</sup> — на 29,1 % ( $p < 0,001$ ). Якщо при ІМ без структурно-функціональних змін печінки імунні відхилення характеризувались активацією клітинного імунітету з провідною роллю в імунному захисті CD8<sup>+</sup> цитотоксичних Т-лімфоцитів, то у хворих зі структурно-функціональними змінами печінки виявлялась депресія пулу цитотоксичних Т-лімфоцитів і Т-лімфоцитів-хелперів з подальшим значним збільшенням кількості В-лімфоцитів (CD19<sup>+</sup>) і особливо індукованих вірусом (CD21<sup>+</sup>).

У періоді реконвалесценції також відмічались суттєві відмінності показників між групами, крім рівня CD19<sup>+</sup>. Так, у хворих з порушенням структурно-функціонального стану печінки відмічались більш високі, ніж у групі без порушень, значення CD21<sup>+</sup> — на 34,4 % ( $p < 0,001$ ) і більш низький вміст CD4<sup>+</sup> — на 2,8 % ( $p < 0,001$ ) і CD8<sup>+</sup> — на 23,4 % ( $p < 0,001$ ). При цьому якщо в групі хворих без структурно-функціональних змін печінки відмічено підвищення вмісту CD8<sup>+</sup> і нормативні значення CD4<sup>+</sup>, то у хворих зі змінами — зниження вмісту цих показників.

Отже, провідним патогенетичним механізмом формування гепатиту у хворих на ІМ є зниження пулу цитотоксичних CD8<sup>+</sup>-клітин, наслідком чого є збільшення рівня В-лімфоцитів, зокрема CD21<sup>+</sup>, ймовірно, уражених ВЕБ [10].

**Обговорення результатів.** При ІМ, який перебігав без порушень структурно-функ-

ціонального стану печінки, в гострому періоді захворювання спостерігалось значне підвищення вмісту цитотоксичних Т-лімфоцитів CD8<sup>+</sup>, що співпадає з думкою багатьох вчених про велику значущість даних показників у імунному захисті проти ВЕБ [10,11]. Функціональне напруження імунного гомеостазу залишається на доволі високому рівні й у періоді реконвалесценції.

В групі хворих, у яких ІМ перебігав зі структурно-функціональними змінами печінки, виявлено декомпенсацію функції вірус-специфічних CD8<sup>+</sup> цитотоксичних Т-лімфоцитів, які контролюють проліферацію ВЕБ-інфікованих В-лімфоцитів, що призводить спільно зі зниженням CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцитів до блокування апоптозу уражених В-лімфоцитів [12]. Останнє, на наш погляд, веде до збільшення популяції В-лімфоцитів з рецептором до ВЕБ (CD21<sup>+</sup>), створюючи умови для тривалої персистенції вірусу у В-лімфоцитах і пролонгування імуносупресії.

Отже, імунологічними факторами формування гепатиту у хворих на ІМ є відсутність належної активації з боку чинників противірусного захисту — CD4<sup>+</sup> і особливо CD8<sup>+</sup>-клітин, на тлі чого відбувається різке збільшення В-лімфоцитів, що, ймовірно, зумовлено біологічними властивостями ВЕБ [10, 12].

Таким чином, у хворих на ІМ з порушенням структурно-функціонального стану печінки спостерігається значне порушення імунітету, яке виявляється у супресії Т-клітинного імунітету, особливо цитотоксичних Т-лімфоцитів, і активації пулу В-лімфоцитів, що є мішенями для ВЕБ (CD21<sup>+</sup>).

### Висновки

1. У дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, відмічається різна реакція печінки: від незначного збільшення її розмірів до розвитку проявів гепатиту.

2. У хворих, у яких перебіг інфекційного мононуклеозу не супроводжувався структурно-функціональними змінами печінки, імунологічні реакції в гострому періоді захворювання полягали у значному збільшенні вмісту цитотоксичних Т-лімфоцитів CD8<sup>+</sup> і помірному збільшенні пулу В-лімфоцитів (CD19<sup>+</sup> та CD21<sup>+</sup>).

3. Виражені порушення структурно-функціонального стану печінки при інфекційному мононуклеозі спостерігались в групі хворих, імунологічні зміни у яких в гострому періоді захворювання характеризувалися

лись значним збільшення пулу В-лімфоцитів (CD19<sup>+</sup> та CD21<sup>+</sup>) на тлі депресії факторів противірусного імунітету — CD4<sup>+</sup> і CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів.

4. У періоді реконвалесценції в групі хворих з розвитком гепатиту при інфекцій-

ному мононуклеозі спостерігається торпідність імунологічних порушень, що потрібно враховувати при визначенні напрямку відповідних терапевтичних дій на етапах подальшої реабілітації і диспансерного нагляду за реконвалесцентами.

#### Література

1. Sarah S. Hepatitis in infectious mononucleosis / S. Sarah, M. D. Long // The Journal of Pediatrics. — 2006. — V. 149, № 1. — P. 46.
2. Подымова С. Д. Болезни печени / С. Д. Подымова. — М. : Медицина, 1998. — 704 с.
3. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей : практич. руководство / Ш. Шерлок, Дж. Дули / под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина ; пер. с англ. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2002. — 864 с.
4. The role of Epstein-Barr virus in acute and chronic hepatitis / U. Drubber, H. U. Kasper, J. Krupacz [et al.] // J. Hepatol. — 2006. — V. 44, № 5. — P. 839–841.
5. Markin R. S. Manifestations of Epstein-Barr virus-associated disorders in liver / R. S. Markin // Liver. — 1996. — V. 14, № 3. — P. 1–7.
6. Функциональное состояние печени при инфекционном мононуклеозе у взрослых / Н. Д. Ющук, И. М. Рослый, О. А. Бургасова, Т. И. Попова // Лечащий врач. — 1998. — № 3. — С. 57–61.
7. Ачкасова Т. А. Стан імунітету та особливості клініки інфекційного мононуклеозу у дітей : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук / Т. А. Ачкасова. — Сімферополь, 2003. — 20 с.
8. Волоха А. П. Епштейн-Барр вірусна інфекція у дітей / А. П. Волоха, Л. І. Чернишова // Сучасні інфекції. — 2003. — № 4. — С. 79–92.
9. Буеверов А. О. Иммунологические механизмы повреждения печени / А. О. Буеверов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1998. — № 5. — С. 18–21.
10. Sitki-Green D. L. Biology of Epstein-Barr virus during infectious mononucleosis / D. L. Sitki-Green, R. H. Edwards, M. M. Covington // J. Infectious Diseases. — 2004. — V. 189. — P. 483–492.
11. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. — [3-е изд., доп.] — К. : ООО «Полиграф плюс», 2006 — 482 с.
12. Апоптоз и иммунный ответ у детей с острым инфекционным мононуклеозом / Г. Ф. Железникова, Л. И. Васякина, Н. Е. Монахова [и др.] // Мед. иммунология. — 2000. — № 2. — С. 163–169.

**И.Ю. Анненкова, С.В. Кузнецов**

#### РОЛЬ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА В ФОРМИРОВАНИИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ У ДЕТЕЙ

У детей, больных инфекционным мононуклеозом, исследованы уровни Т-лимфоцитов (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>) и В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>, CD21<sup>+</sup>) в остром периоде заболевания и в периоде ранней реконвалесценции. Выявлена их роль в формировании структурно-функционального состояния печени при инфекционном мононуклеозе.

**Ключевые слова:** дети, инфекционный мононуклеоз, печень, клеточный иммунитет.

**I.Yu. Annenkova, S.V. Kuznetsov**

#### THE ROLE OF THE IMMUNITY'S CELLULAR PART IN FORMATION OF THE LIVER'S STRUCTURAL-FUNCTIONAL STATE IN CHILDREN WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

T-lymphocytes (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>) and B-lymphocytes (CD19<sup>+</sup>, CD21<sup>+</sup>) levels have been researched during the acute period of the disease and early recovering period in children with infectious mononucleosis. The role of the above mentioned lymphocytes in formation of the liver's structural-functional state in children with infectious mononucleosis was explored.

**Key words:** children, infectious mononucleosis, liver, cellular immunity.

Поступила 04.12.09

*О.М. Ольховська*

## АЦЕТОНЕМІЧНИЙ СИНДРОМ ПРИ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЯХ У ДІТЕЙ

*Харківський національний медичний університет*

Проведено співставлення динаміки клініко-лабораторних показників 56 дітей віком від 1 до 7 років при бактеріальних кишкових інфекціях з ацетонемічним синдромом в залежності від терапії хворих. Виявлено позитивний ефект застосування препарату «Стимол» у комплексній терапії хворих.

**Ключові слова:** ацетонемічний синдром, кишкові інфекції, діти.

Загальна інтоксикація, блювота, відмова дитини від їжі, вторинна ферментопатія, стресова реакція організму на розвиток хвороби є передумовою щодо маніфестації ацетонемічного синдрому, або синдрому циклічної ацетонемічної блювоти, яка найчастіше реєструється у дітей раннього віку незалежно від етіологічного чинника інфекційної патології травної системи. Як відомо, дисбаланс між підвищенням швидкості утворення кетонів та швидкості їх утилізації периферичними тканинами та виведенням сприяє розвитку кетозу [1, 2]. Основним патогенетичним механізмом розвитку зазначеного патологічного стану є надлишок ацетил-КоА, що відбувається, з одного боку, внаслідок збільшення надходження в печінку вільних жирних кислот як результат посиленого ліполізу, а з іншого — внаслідок зменшення кількості оксалоацетату, з яким ацетил-КоА вступає в реакцію з подальшою участю в циклі Кребса з виділенням енергії. Порушення нормального перебігу циклу Кребса призводить до утилізації ацетил-КоА шляхом ектогенезу [3, 4]. Значне підвищення рівня кетокислот (ацетону, ацетооцтової і  $\beta$ -оксимасляної кислот) формує метаболічний ацидоз з підвищеним аніонним інтервалом — кетоацидозом, подразнює слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, що клінічно проявляється блювотою і болями в животі. Тяжкі ацетонемічні стани хворих зумовлені наркотичною дією кетокислот на центральну нервову систему, аж до розвитку коматозних станів [5, 6]. При гострих кишкових інфекціях зазначені патологічні ефекти кетоацидозу нашаровуються на типові прояви хвороби (лихоманка, інтоксикація, порушення апетиту, блювота, діарея), поглиблюють водно-електролітний та кислотно-лужний

баланс, сприяють формуванню тяжкого перебігу хвороби. Тому питання лікування дітей, хворих на гострі кишкові інфекції, що супроводжуються ацетонемічним синдромом, є актуальним питанням педіатрії.

Мета роботи — удосконалення терапії дітей, хворих на гострі кишкові інфекції, що супроводжуються ацетонемічним синдромом.

**Матеріал і методи.** Під нашим спостереженням знаходилося 56 дітей віком 1–7 років, хворих на бактеріальні кишкові інфекції, перебіг яких супроводжувався розвитком ацетонемічного синдрому. Основну групу склали 27 дітей, до комплексної терапії яких додавали препарат «Стимол», групу контролю — 29 дітей, лікування яких проводили за загальноприйнятою схемою. Групи були порівнянні за фоном, віком, статтю хворих та етіологічним чинником кишкових інфекцій.

Комплексне лікування хворих включало призначення дієти, проведення регідратаційної, етіотропної, симптоматичної терапії. Терапевтична тактика залежала від ступеня дегідратації і тяжкості метаболічних порушень, які розвивались. У гострому періоді призначали прокінетики (метоклопрамід 0,1 мг/кг) з метою припинення блювоти і швидкого відновлення толерантності до їжі. До інфузатів долучали в якості стартових розчинів реосорбілакт 10–15 мл/кг, ксилат 10–20 мл/кг. Обидва препарати поєднують можливість одночасного усунення дефіциту рідини і електролітів, лужного дефіциту та справляють могутню антикетогенну дію. При призначенні розчинів глюкози ми виходили з правила, що при стресових ситуаціях швидкість утилізації глюкози складає менш за 0,5 г/кг/год, тобто проводили повільне введення розчинів 5 %

глюкози (5–7 мл/кг маси тіла за годину) [7]. Більш швидке призначення може призводити до гіперглікемії та осмотичного діурезу.

Доцільність додавання стимулу до загальноприйнятого лікування дітей основної групи ґрунтувалась на складових, які входять до цього препарату, — амінокислоти малат і цитрулін. Малат — яблучна кислота, яка стимулює цикл Кребса шляхом долучення до неоглікогенезу, знижує рівень лактату в крові і тканинах, попереджує розвиток лактат-ацидозу, сприяє синтезу АТФ і виступає основним постачальником енергії для забезпечення метаболічних процесів. Цитрулін — амінокислота, яка активує утворення і виведення аміачних сполук, має детоксикаційні властивості. Препарат призначали по 1 пакетику на добу, попередньо розчиненому у 100 мл води або підсолоджену чаю, бажано під час їжі, протягом 3–5 діб. Ефективність комплексного лікування зі стимулом визначали за клініко-лабораторними показниками, даними ультразвукового дослідження.

**Результати та їх обговорення.** В гострому періоді хвороби у дітей обох груп у клінічному аналізі сечі спостерігали наявність ацетону до «чотирьох плюсів» (++++) при визначенні напівкількісною реакцією з нітропрусидом. Як відомо, ступінь кетонурії в ++++ відповідає підвищенню рівня кетонів у крові в 600 разів [6]. Рівень глюкози крові у всіх хворих був у межах норми. При ультразвуковому дослідженні виявлено збільшення печінки у 23 (85,1 %) хворих основної групи та у 25 (86,2 %) — групи контролю. Паренхіматозну реакцію підшлункової залози виявлено у 6 (22,2 %) та 7 (24,1 %) хворих відповідно. В копроцитограмі у переважній більшості хворих груп спостереження знаходили нейтральні жири, неперетравлену клітковину, крохмаль, незначну кількість клітин епітелію та лейкоцитів, збільшення слизу.

Шляхом співставлення строків нормалізації клініко-лабораторних показників у групах спостереження виявлена ефективність застосування стимулу. Так, у дітей основної групи припинення блювоти спосте-

рігалось на (2,45±0,37) доби, в групі контролю — на (3,41±0,17) доби ( $p < 0,05$ ); нормалізація температури — на (3,56±0,22) і (4,55±0,48) доби відповідно ( $p > 0,05$ ); покращання самопочуття — на (2,84±0,33) і (3,86±0,24) доби ( $p < 0,05$ ); відновлення апетиту — на (2,79±0,16) і (3,48±0,22) доби ( $p < 0,05$ ); зникнення ацетону в мочі — на (3,66±0,21) і (4,57±0,25) доби ( $p < 0,05$ ) відповідно. При призначенні стимулу відмічено позитивну динаміку щодо симптомів млявості та адинамії. Нами не виявлено достовірної різниці у строках нормалізації випорожнень [(5,87±1,54) і (5,94±1,06) доби;  $p > 0,05$ ] та тривалості перебування в стаціонарі [(10,58±1,37) і (10,66±1,20) доби;  $p > 0,05$ ]. До моменту виписки хворих зі стаціонара зберігались ультрасоноскопічна картина паренхіматозної реакції печінки та підшлункової залози, хоча ступінь її виразності був значно меншим, ніж до гострого періоду. Такі особливості хворих при кишкових інфекціях, що супроводжуються ацетонемічним синдромом, треба враховувати при подальшому диспансерному нагляді за реконвалесцентами.

Таким чином, застосування препарату «Стимол» у комплексній терапії хворих на бактеріальні кишкові інфекції з ацетонемічним синдромом є доцільним і позитивно сприяє регресії клініко-лабораторних симптомів.

#### Висновки

1. Особливості клінічних проявів кишкових інфекцій у дітей раннього віку сприяють розвитку ацетонемічного синдрому.

2. Наявність малат цитруліну як складової частини препарату «Стимол» є патогенетичним підґрунтям щодо його призначення в терапії хворих з ацетонемічним синдромом.

3. Застосування препарату «Стимол» у комплексній терапії при кишкових інфекціях з ацетонемічним синдромом прискорює клініко-лабораторне одужання хворих.

4. Висока ефективність та добра переносимість препарату «Стимол» дозволяють рекомендувати його для лікування ацетонемічної блювоти різного генезу у дітей.

#### Література

1. *Бережной В. В.* Современный взгляд на ацетонемический синдром / В. В. Бережной, Л. В. Курило // Современная педиатрия. — 2007. — № 2 (15). — С. 87–90.
2. *Li B.U.* Cyclic vomiting syndrome: evolution in our understanding of a brain-gut disorder / B. U. Li, J. P. Balint // Adv. Pediatr. — 2000. — № 47. — Р. 117–126.
3. *Лукьянчиков В. С.* Кетоз и кетоацидоз. Патобиохимический и клинический аспект / В. С. Лукьянчиков // РМЖ. — 2004. — Т. 12, № 23. — С. 68–72.

4. *Зайчик А. Ш.* Основы патохимии / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. — СПб. : Элби-СПб., 2000. — 687 с.
5. *Сенаторова А. С.* Ацетонемический синдром у детей / А. С. Сенаторова, Е. В. Осипенко // Здоровье ребенка. — 2007. — № 5 (8). — С. 115–120.
6. *Чибирас П. П.* Гипогликемическая кетонемия как причина нейротоксикоза у детей / П. П. Чибирас // Вопросы охраны материнства и детства. — 1982. — № 2. — С. 30–33.
7. *Хартиг В.* Современная инфузионная терапия. Парентеральное питание / В. Хартиг. — М. : Медицина, 1982. — 494 с.

***О.Н. Ольховская***

**АЦЕТОНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ**

Проведено сопоставление динамики клинико-лабораторных показателей 56 детей в возрасте 1–7 лет при бактериальных кишечных инфекциях с ацетонемическим синдромом в зависимости от терапии больных. Выявлен положительный эффект применения препарата «Стимол» в комплексной терапии больных.

***Ключевые слова:*** ацетонемический синдром, кишечные инфекции, дети.

***О.М. Olkhovska***

**ACETONEMIC SYNDROME AT ACUTE INTESTINAL INFECTIONS OF CHILDREN**

Comparison of dynamics of clinical and laboratory indexes is conducted at 56 children in the age of 1–7 years at bacterial intestinal infections with the syndrome of the cyclic acetone vomiting, depending on therapy of patients. The positive effect of using of «Stimol» in complex therapy of patients has been shown.

***Key words:*** acetone syndrome, intestinal infections, children.

*Поступила 11.12.09*

# ПЕДІАТРІЯ

*Н.І. Завгородня*

## РЕЗУЛЬТАТИ ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ НЕЙРОСОНОГРАФІЇ У ДІАГНОСТИЦІ ВНУТРІШНЬОШЛУНОЧКОВИХ КРОВОВИЛИВІВ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

*Харківський національний медичний університет*

Подано результати застосування методу нейросонографії в діагностиці внутрішньошлуночкових крововиливів у недоношених новонароджених. Дослідження продемонструвало високу специфічність і діагностичну значущість методу. З метою подальшої оптимізації використання методу в практичній діяльності ми вважаємо за доцільне проводити нейросонографічне дослідження у першу добу життя або в день госпіталізації в стаціонар незалежно від наявності неврологічного дефіциту.

**Ключові слова:** *нейросонографія, новонароджені, внутрішньошлуночкові крововиливи.*

Незважаючи на бурхливий розвиток технологій реанімації і подальшого виходжування новонароджених, у тому числі й недоношених новонароджених та недоношених новонароджених із низькою масою тіла, показники смертності серед пацієнтів цих груп залишаються стабільно високими. Основними причинами високої захворюваності і смертності серед новонароджених вказаних груп є такі специфічні для даної категорії стани, як інтракраніальні, зокрема, внутрішньошлуночкові, крововиливи, респіраторний дистрес-синдром новонароджених, бронхолегенева дисплазія, сепсис [1, 2]. Особливої уваги, на наш погляд, заслуговують внутрішньошлуночкові крововиливи, що у подальшому процесі розвитку дитини визначають неврологічний прогноз, впливають не тільки на якість життя, а й на процес адаптації дитини у соціумі. Найбільш несприятливі неврологічні відхилення спостерігаються в групі недоношених новонароджених, тяжкість стану яких і вірогідність розвитку у подальшому інвалідності поглиблюються анатомічною та функціональною незрілістю основних органів і систем, необхідністю тривалого перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії й наявністю сполученої патології [3, 4].

Загальновідомо, що внутрішньошлуночкові крововиливи, які особливо часто зустрічаються у недоношених новонарод-

жених, відносяться до тієї патології нервової системи, яка зворотно пропорційно залежить від гестаційного віку новонародженого [5–8].

Критичним періодом по відношенню до можливого розвитку внутрішньошлуночкових крововиливів є перший тиждень життя дитини, особливо 5–7-й дні життя [9].

У зв'язку з тим що клінічна картина внутрішньошлуночкових крововиливів не є специфічною, а у 60–70 % хворих внутрішньошлуночкові крововиливи є «клінічно німими», однією із найактуальніших задач сучасної дитячої неврології, дитячої нейрохірургії та неонатології залишається пошук найоптимальнішого методу нейровізуалізаційної діагностики з урахуванням анатомо-фізіологічних особливостей новонародженої (і особливо недоношеної новонародженої) дитини і гігієнічних вимог до утримання та виходжування цієї категорії хворих у спеціалізованих відділеннях [10]. Особливу актуальність набуває пошук додаткових методів діагностики внутрішньошлуночкових крововиливів, зважаючи на те, що найчастіше крововиливи виникають у нестабільних дітей, що знаходяться у тяжкому або критичному стані і потребують постійного проведення заходів інтенсивної терапії та реанімації [11–13].

За даними [14], золотим стандартом скринінгової діагностики є ультразвукове

дослідження головного мозку — нейросонографія. До переваг нейросонографії відносять можливість проведення багаторазових досліджень у різних площинах, портативність апаратури, яка дозволяє робити дослідження у відділенні постійного перебування новонародженого та не потребує транспортування, спеціальної підготовки, седатції дитини; крім того, відсутній вплив іонізуючої радіації. Особливого значення нейросонографія набуває у ситуаціях, коли неможливе проведення комп'ютерної томографії через вкрай тяжкий стан дитини або за умови відсутності необхідного обладнання.

Таким чином, проведення нейросонографічного дослідження відповідає принципу максимального наближення засобів діагностики до хворого, а не навпаки [15]. Проте у доступній нам літературі не висвітлені алгоритми нейросонографічного дослідження, що значно ускладнює використання методу у практичній діяльності. Відсутність чітких алгоритмів проведення скринінгових досліджень новонароджених за допомогою нейросонографії з метою раннього виявлення внутрішньошлуночкових крововиливів та подальшого моніторингу стану новонародженого диктувало необхідність проведення нами даного дослідження.

Мета дослідження — оптимізація підходів до діагностики внутрішньошлуночкових крововиливів у новонароджених з використанням нейросонографії та визначення оптимального діагностичного алгоритму виявлення внутрішньошлуночкових крововиливів у новонароджених з використанням нейросонографічного дослідження.

**Матеріал і методи.** Дослідження ґрунтується на аналізі спостережень 41 новонародженого, які знаходилися на обстеженні та лікуванні у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії та патології новонароджених Міського клінічного пологового будинку з неонатологічним стаціонаром міста Харків. Серед обстежених дітей було 23 (56 %) хлопчики і 18 (44 %) дівчинок. Представлений розподіл за статтю у нашому дослідженні підтверджує літературні дані про переважання розвитку внутрішньошлуночкових крововиливів у осіб чоловічої статі над такими у дітей жіночої статі.

Діти були народжені з 25-го по 38-й тиждень вагітності. 19 (46 %) новонароджених були народжені з 30-го по 35-й тиждень вагітності, 9 (22 %) — з 25-го по 30-й тиждень, 13 (32 %) дітей — з 35-го по 38-й тиждень. Маса тіла при народженні становила від 850

до 3450 г: 17 (41,5 %) дітей мали низьку масу при народженні, 15 (36,5 %) — дуже низьку масу, а 9 (22 %) дітей народилися із масою тіла, що відповідала гестаційному віку. При цьому середня маса тіла обстежених новонароджених становила 1880 г.

В стані тяжкої асфіксії (1–3 бали за шкалою Апгар) народилися 8 (19,5 %) дітей, у стані помірної асфіксії (4–5 балів) — 17 (41,5 %), легкої асфіксії (6–7 балів) — 12 (29 %). 4 (10 %) дитини отримали на 1-й хвилині життя оцінку більше 7 балів за шкалою Апгар. Необхідно відмітити, що у 60 % випадків було потрібно застосування штучної вентиляції легень, яка тривала більше доби.

При надходженні у відділення реанімації та інтенсивної терапії при первинному огляді загальний стан 16 (39 %) дітей оцінювався як вкрай тяжкий, у 12 (29 %) випадках — як тяжкий, у 9 (22 %) — середньої тяжкості, у 4 (10 %) випадках — задовільний. Особливої уваги заслуговує те, що тяжкість стану дітей була у 79 % зумовлена вираженою респіраторною недостатністю та гемодинамічними порушеннями і лише у 21 % була пов'язана із вираженим неврологічним дефіцитом.

У ранньому неонатальному періоді крім патології нервової системи у більшості новонароджених відмічалися соматичні порушення, а саме: пневмонії — у 17 (41,5 %) новонароджених, кон'югаційна жовтяниця — у 9 (22 %), анемії недоношених — у 8 (19,5 %), патологія нирок у вигляді пієлоектазії — у 2 (5 %), ретинопатії — у 5 (12 %). Синдром поліорганної недостатності мав місце у 1 (2,4 %) недоношеного новонародженого, крім того, у обстежених дітей діагностували: діабетичну фетопатію (у 2,4 %), омфаліт (у 2,4 %), гепатит (у 2,4 %), краніоспинальну пологову травму верхнього шийного відділу хребта — ротаційний підвих атланта (у 2,4 %).

Усім новонародженим було проведено стандартне клініко-лабораторне обстеження згідно із діючими протоколами та наказами МОЗ України.

Усім новонародженим проводили ультразвукове дослідження головного мозку. Нейросонографічне дослідження проводили на 1-й день життя у 8 (19,5 %) випадках, з них у 3 (8 %) випадках — у пологовому будинку, на 2-й день — у 4 (10 %) випадках. У перший день госпіталізації нейросонографію проводили у 33 (80 %) випадках. Проте у 8 (19,5 %) випадках нейросонографія була проведена пізніше 5-го дня госпіта-

лізації, а в 1 випадку — на 10-й день госпіталізації, що було пов'язано з відсутністю неврологічного дефіциту у пацієнтів. З цього приводу доречним буде зауважити складність здійснення обстеження нервової системи новонародженого за допомогою класичних методів. Це пояснюється, у першу чергу, значними труднощами проведення топічної діагностики під час неврологічного обстеження новонародженого через анатомічну та функціональну незрілість основних структур центральної нервової системи новонароджених і, як наслідок, розвиток дифузних реакцій більшості структурних елементів та відділів головного мозку у відповідь на подразник. Крім того, постійне перебування дитини під впливом седативних препаратів задля забезпечення адекватної штучної вентиляції легень зумовлює складність своєчасної постановки діагнозу внутрішньошлуночкового крововиливу.

Під час проведення нейросонографії здійснювали вентрикулометрію бічних і третього шлуночків, визначали проходність лікворних шляхів, оцінювали ехоархітектоніку речовини головного мозку, стан судин, борозд та судинних сплетінь. У разі виявленні патологічно змінених ехоструктур детально вивчали характеристику патологічного процесу та аналізували за ступенем ехогенності, однорідності та поширеності патологічних змін.

При інтракраніальних крововиливах I ступеня (субепендимальний крововилив) (класифікація L. Papile, 1978) нейросонографічне дослідження виявляло вогнища геморагії в субепендимальній зоні. Інтракраніальні крововиливи II ступеня тяжкості — внутрішньошлуночкові крововиливи без вентрикулодилатації — характеризувалися наявністю крові у помірній кількості у порожнині шлуночків мозку, проте змін конфігурації останніх не відбувалося або вони мали незначний характер. Розвиток крововиливу III ступеня — внутрішньошлуночкового крововиливу із вентрикулодилата-

цією — був зумовлений проривом крові в шлуночки мозку з подальшим поступовим їх розширенням. При крововиливах IV ступеня — внутрішньошлуночкових крововиливах із залученням паренхіми мозку — прорив крові відбувався не тільки у саму порожнину шлуночка, а й у його паренхіму. За умов залучення у патологічний процес водночас паренхіми і шлуночкової системи ступінь враженості кожного з названих компонентів може бути різним, з переважанням одного з них або бути рівномірним. Очевидно, що розширення шлуночків і прогресування цього процесу також можуть бути різними.

МРТ-дослідження голови проводили на додаток до нейросонографічного дослідження з метою уточнення ступеня пошкодження речовини мозку.

**Результати.** За даними нейросонографічного обстеження, новонароджені були розподілені у залежності від виду інтракраніального крововиливу таким чином (таблиця).

Крововиливи I ступеня — субепендимальні крововиливи — були у 8 (19,5 %) новонароджених; крововиливи II ступеня — внутрішньошлуночкові крововиливи без вентрикулодилатації — мали місце у 22 (53,6 %) новонароджених; крововиливи III ступеня — внутрішньошлуночкові крововиливи із вентрикулодилатацією — діагностовано у 6 (14,6 %) новонароджених; крововиливи IV ступеня — внутрішньошлуночкові крововиливи із залученням паренхіми — мали місце у 4 (9,7 %) дітей; 1 (2,5 %) новонароджений переніс субарахноїдальний крововилив. У 3 (7,5 %) новонароджених відмічалось поєднання крововиливів I і II ступенів та III і IV ступенів відповідно.

У 39 (95 %) новонароджених відмічалась гіперехогенність структур головного мозку, що розглядалось нами як ознака вираженої незрілості речовини головного мозку недоношених новонароджених. У 1 (2,4 %) дитини ехогенність була знижена, у 1 (2,4 %) випадку — незмінена. Обмежена гіперехо-

*Розподіл новонароджених залежно від ступеня крововиливу*

Вид крововиливу	Кількість дітей	
	абс.	%
Субепендимальний (I ступінь)	8	19,5
Внутрішньошлуночковий без вентрикулодилатації (II ступінь)	22	53,6
Внутрішньошлуночковий із вентрикулодилатацією (III ступінь)	6	14,6
Внутрішньошлуночковий із залученням паренхіми мозку (IV ступінь)	4	9,7
Субарахноїдальний	1	2,5

генність ствольних структур мала місце у 4 (9,7 %) новонароджених. Борозни були згладжені у 13 (31 %) пацієнтів, розширена борозна відмічалася у 2 (4,8 %) випадках, неоднорідність структури судинних сплетінь мала місце у 20 (49 %) випадках, пульсація судин мозку була знижена у 27 (65 %) новонароджених, в 3 (7,3 %) випадках вона була підвищена. Вентрикулометрія продемонструвала асиметрію бічних шлуночків у 10 (24 %) випадках, в 1 новонародженого за рахунок тампонади лівого бічного шлуночка. Вентрикулодилатація відмічалася у 10 (24 %) дітей. Порожнину Верге вдалося візуалізувати лише у 7 (17 %) дітей. За даними [14], порожнина Верге, як правило, у доношених новонароджених виявляється вкрай рідко. Відомо, що порожнина починає облітеруватися після 6-го місяця гестації, проте точні терміни її закриття не встановлені, що підтверджується можливістю виявлення порожнини у здорової новонародженої дитини віком 2–3 місяці.

У 1 (2,4 %) дитини визначався 5-й шлуночок як варіант розвитку. набряк головного мозку відмічався у 8 (19,5 %) дітей.

МРТ-дослідження голови було проведено у 22 (54 %) новонароджених. Метод МРТ є достатньо інформативним та дозволяє виявити осередки геморагії, явища набряку, дислокації мозку, вогнища гіпоксичного ураження, стану шлуночкової системи

мозку. В усіх випадках діагноз, отриманий при нейросонографії, був підтверджений при проведенні МРТ голови.

### Висновки

Використання у неонатологічній практиці ультразвукових методів дослідження головного мозку — нейросонографії — дозволяє проводити своєчасну та адекватну діагностику захворювань центральної нервової системи, в тому числі й внутрішньошлуночкових крововиливів, що у майбутньому дозволяє визначити тактику подальшого ведення хворого та обґрунтувати можливість використання хірургічних методів корекції вказаного патологічного стану.

Нейросонографія є об'єктивним методом, який дозволяє виявити наявність крововиливу, оцінити його ступінь, провести диференційну діагностику судинної патології головного мозку новонародженої дитини.

З метою оптимізації використання методу нейросонографії у практичній діяльності ми вважаємо доцільним рекомендувати проведення дослідження протягом перших 5 днів життя дитини або в день госпіталізації в стаціонар незалежно від наявності чи відсутності неврологічного дефіциту з оглядом на те, що критичним періодом щодо можливості розвитку інтракраніальних крововиливів у новонароджених, як відомо, є перші 5–7 днів життя дитини.

### Література

1. Чуйко М. М. Частота внутрішньоутробного виникнення церебральних внутрішньошлуночкових крововиливів у плодів / М. М. Чуйко // Буковин. мед. вісник. — 2009. — Т. 13, № 2. — С. 49–52.
2. Колюбакіна Л. В. Оцінка чинників ризику виникнення внутрішньошлуночкових крововиливів у недоношених дітей / Л. В. Колюбакіна // Буковин. мед. вісник. — 2007. — Т. 11, № 3. — С. 40–42.
3. Барашнев Ю. И. Перинатальная неврология / Ю. И. Барашнев. — М. : Триада-Х, 2001. — 637 с.
4. Профилактика и лечение постгеморрагической гидроцефалии у недоношенных детей / Т. В. Кончаковская, Т. А. Орлова, Е. В. Калинина [и др.] // Актуальні проблеми неонатології : наук. симпозиум : матеріали симпозиуму. — Судак, 2006. — С. 16–20.
5. Нуждин А. И. Кровоизлияния в боковые желудочки головного мозга у недоношенных детей / А. И. Нуждин // Мать и дитя в Кузбассе. — 2001. — № 7. — С. 15–17.
6. Шалина Р. И. Перинатальные исходы у недоношенных новорожденных с экстремально низкой и низкой массой тела при рождении / Р. И. Шалина, Ю. В. Выхристюк, С. В. Кривоножко // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. — 2004. — Т. 3, № 4. — С. 57–63.
7. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network / I. M. Bernstein, J. D. Horbar, G. J. Badger [et al.] // Am. J. of Obstetrics and Gynecology. — 2000. — V. 182 (1). — P. 198–206.
8. Volpe J. J. Brain injury in the premature infant — from pathogenesis to prevention / J. J. Volpe // Brain Development. — 1997. — № 19. — P. 519–534.
9. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. — К. : Інтермед, 2005. — 716 с.
10. Шабалов Н. П. Неонатология : учебное пособие : в 2 т. / Н. П. Шабалов. — [4-е изд., испр. и доп.]. — М. : МЕДпресс-информ, 2006. — Т. I. — 2006. — 608 с.

11. Мартынюк В. Ю. Динамика нейросонографических изменений при родовых травмах головного мозга / В. Ю. Мартынюк, Е. А. Макарова // Матеріали ІІ Конгресу неонатологів України. — Харків, 2002. — С. 28–31.

12. Клинико-инструментальная оценка внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных в раннем неонатальном периоде / В. К. Чайка, Л. К. Буркут, Ю. А. Батман [и др.] // Матеріали ІІ Конгресу неонатологів України. — Харків, 2002. — С. 34–36.

13. Шунько Є. Є. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія: фактори ризику, клінічний перебіг, діагностика / Є. Є. Шунько, Т. В. Кончаковська // Сучасні тенденції в неонатології: проблеми та перспективи : укр.-амер. навч. семінар : матеріали семінару. — Львів, 2003. — С. 12–19.

14. Ватолин К. В. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей / К. В. Ватолин. — М., 1995. — 118 с.

15. Потешкина О. В. Клинико-сонографический мониторинг при внутрижелудочковых кровоизлияниях в условиях реанимации новорожденных (возможности и перспективы) / О. В. Потешкина, И. А. Крюкова // Поленовские чтения : Всерос. науч.-практич. конф., посвящ. 150-летию со дня рождения В. М. Бехтерева : материалы конф. — СПб., 2007. — С. 281–282.

***Н.И. Завгородняя***

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА НЕЙРОСОНОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

Рассмотрены результаты применения метода нейросонографии в диагностике внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных. Исследование продемонстрировало высокую специфичность и диагностическую значимость метода. В целях дальнейшей оптимизации применения метода в практической деятельности нами рекомендовано проведение нейросонографии в первые сутки жизни или в день госпитализации в стационар вне зависимости от наличия неврологического дефицита.

***Ключевые слова:*** нейросонография, новорожденные, внутрижелудочковые кровоизлияния.

***N.I. Zavgorodnia***

**THE RESULTS OF APPLYING THE METHOD OF NEUROSONOGRAPHY IN DIAGNOSTICS OF INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGES IN PRETERM NEWBORNS**

Our results of applying the method of neurosonography in diagnostics of intraventricular hemorrhages in preterm newborns were considered. The study demonstrated the high specificity, and diagnostic significance of the method. In order to further optimize the means of applying the method in practice we have recommended carrying out neurosonography in the first day of life or on the day of hospitalization regardless of the presence of neurological deficit.

***Key words:*** neurosonography, infants, intraventricular hemorrhages.

*Поступила 12.01.10*

*Г.С. Сенаторова, М.О. Гончарь, О.І. Страшок*

## КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ І ЛАБОРАТОРНІ ЗІСТАВЛЕННЯ У ДІТЕЙ З ДЕФЕКТАМИ МІЖШЛУНОЧКОВОЇ ПЕРЕГОРОДКИ ДО І ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНОЇ КОРЕКЦІЇ

*Харківський національний медичний університет  
Обласний дитячий кардіоцентр, м. Харків*

Представлені особисті спостереження 206 пацієнтів з дефектами міжшлуночкової перегородки, яким досліджено морфологію серця, систолічну і діастолічну функції міокарда, частоту і плазмову концентрацію тропоніну I. Проведено клініко-інструментальні і лабораторні зіставлення до і після оперативної корекції з метою ранньої діагностики міокардіальної дисфункції і профілактики маніфестації серцевої недостатності.

**Ключові слова:** *дефект міжшлуночкової перегородки, тропонін I, міокардіальна дисфункція, діагностика.*

Дефект міжшлуночкової перегородки (ДМШП) — природжена вада серця (ПВС), найпоширеніша серед вад «блідого типу» зі збагаченням малого кола кровообігу — 11–48 % від загальної кількості ПВС [1, 2]. Патологічне сполучення між двома шлуночками виникає внаслідок аномального розвитку міжшлуночкової перегородки на різних її рівнях. Вада може бути ізольованою, або складовою частиною комбінованих вад (у 20 %) чи генетичних синдромів [1, 3]. Вважають, що м'язові ДМШП є наслідком внутрішньоутробної загибелі клітин у міжшлуночковій перегородці [2]. Характер і ступінь гемодинамічних порушень залежать від розміру ДМШП, його локалізації, наявності і тяжкості серцевої недостатності і легеневої гіпертензії (ЛГ) [2, 4]. Тактика лікування визначається варіантом і розміром дефекту і можливим для нього прогнозом [1]. Хірургічне лікування малих м'язових ДМШП звичайно не потрібно. При великому мембранозному ДМШП, коли співвідношення Qp/Qs більш ніж 2:1, зростають ознаки серцевої недостатності, рецидивуючі пневмонії, бронхіти, гіпотрофія, це є абсолютним показанням для хірургічного закриття дефекту. Час операції встановлюється індивідуально (до 6 місяців рідко). Радикальним видом хірургічного втручання є закриття дефекту (його пластика) [2, 4]. За даними морфологів, у міру розвитку гіпертрофії міокарда у дітей з ПВС прогресує гіперплазія кардіоміоцитів і ретикулінових волокон стромы серця. Подальші дистрофіч-

ні зміни міокарда можуть призводити до розвитку незворотних змін (ядерної дегенерації і міжклітинного фіброзу), тобто до ушкодження міокарда, мікронекрозів і порушення його функції [5]. На нашу думку, дослідження функціонального стану міокарда у дітей з ДМШП до операції і у віддаленому катамнезі після хірургічної корекції, діагностика доклінічних проявів міокардіальної дисфункції шлуночків можуть бути корисними для оптимізації заходів індивідуальної терапії і реабілітації цього контингенту хворих.

Мета дослідження — вивчити поширеність і варіанти міокардіальної дисфункції у пацієнтів з ДМШП на підставі клініко-інструментального обстеження і дослідження плазмової концентрації тропоніну I (TnI) до операції і у віддаленому катамнезі після хірургічної корекції з метою оптимізації заходів індивідуальної реабілітації і профілактики розвитку недостатності кровообігу.

**Матеріал і методи.** 206 пацієнтам у віці від 1 місяця до 16 років з ДМШП проведені клініко-анамнестичне й інструментальне дослідження, що включало ЕКГ у 12 відведеннях, доплер-ехокардіографію з визначенням систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) і притокового відділу правого шлуночка (ПШ) за методом Simpson, діастолічної функції шлуночків на основі аналізу трансмітрального і транстрикуспідального потоків. Виділяли три типи діастолічної дисфункції: I (уповільненого розслаблення), при якому більша частина крові надхо-

дить у шлуночок у фазу передсердного наповнення, відношення швидкості кровотоку у фазу швидкого наповнення (Е) до швидкості кровотоку у фазу передсердного наповнення (А)  $E/A < 1$ ; II (псевдонормалізація), коли  $1 < E/A < 2$ , але зменшується час ізометричного розслаблення і змінюється час уповільнення потоку у фазу швидкого наповнення; III (рестриктивний), при якому  $E/A > 2$  [6]. У 53 пацієнтів з ДМШП визначено плазмову концентрацію TnI («DAI», США) як «золотого стандарту» пошкодження міокарда [7]. До аномальних показників TnI відносили концентрацію у плазмі, вищу за 0,5 нг/мл. Отримані дані статистично оброблено.

**Результати та їх обговорення.** Серед 206 обстежених було 98 (47,6 %) хлопчиків і 108 (52,4 %) дівчинок, у тому числі 54 (26,2 %) хворих до оперативної корекції вади і 152 (73,8 %) у віддалені терміни післяопераційного спостереження. Розподіл па-

цієнтів з ДМШП у залежності від діагнозів подана у табл. 1. Таким чином, серед обстежених превалювали пацієнти з ізольованими ДМШП (70,9 %), комбіновані вади складали 29,1 %. Порівняльна характеристика клініко-інструментальних даних у дітей з ДМШП до і після операції наведена в табл. 2.

Зрозуміло, що до оперативної корекції пацієнти були вірогідно молодшими, ніж діти групи віддаленого катамнезу спостереження (табл. 2). Показники росту і маси до оперативної корекції вади мали тенденцію до зниження відносно вікової норми. Маса при народженні дорівнювала ( $3011 \pm 71$ ) г, у подальшому на першому році життя у 10 (18,5 %) хворих прогресувала гіпотрофія, як правило, у міру розвитку серцевої недостатності. Батьки скаржились на підвищену втомлюваність дитини (22,2 %), пітливість (20,4 %), утруднення при годуванні (22,2 %), задишку (48,1 %). У 26 (48,1 %) дітей розвинулась ЛГ: I ст. — 18 (33,3 %),

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів з ДМШП до і після оперативної корекції у залежності від діагнозу

Діагноз	До операції		Після операції		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ізольований ДМШП	37	68,5	109	71,7	146	70,9
ДМШП + ДМПП	9	16,7	16	10,5	25	12,1
ДМШП + ВАП	—	—	14	9,2	14	6,8
ДМШП + ДМПП + ВАП	8	14,8	13	8,6	21	10,2
Всього	54	100,0	152	100,0	206	100,0

*Примітка.* ДМШП — дефект міжшлуночкової перегородки; ДМПП — дефект міжпередсердної перегородки; ВАП — відкрита артеріальна протока.

Таблиця 2. Порівняльна характеристика клініко-інструментальних даних у дітей з ДМШП до і після операції

Показник	До операції (n=54)	Після операції (n=152)
Середній вік, років	$1,36 \pm 0,40$	$8,2 \pm 0,4^*$
Маса тіла, г	$9030 \pm 1420$	$30002 \pm 1236$
Зріст, см	$72,5 \pm 3,1$	$126,1 \pm 2,4$
Поверхня тіла, м <sup>2</sup>	$0,40 \pm 0,04$	$1,01 \pm 0,03$
ЧСС, уд/хв	$123,80 \pm 2,08$	$87,90 \pm 1,56^{\#}$
САТ, мм рт. ст.	$96,70 \pm 1,38$	$105,80 \pm 0,78$
ДАТ, мм рт. ст.	$56,60 \pm 0,74$	$59,60 \pm 0,45$
Середній тиск у ЛА, мм рт. ст.	$32,0 \pm 2,9$	$18,90 \pm 0,97^{\#}$
ΔР на клапані ЛА, мм рт. ст.	$9,9 \pm 0,9$	$4,7 \pm 0,3^{\#}$
ΔР <sub>лш/лш</sub> , мм рт. ст.	$57,6 \pm 3,5$	—
Діаметр ДМШП, мм	$5,72 \pm 0,19$	—

*Примітки:* 1. ЛА — легенева артерія; ΔР<sub>лш/лш</sub> — градієнт тиску між ЛШ і ПШ;  
2. \*  $p < 0,01$ ; #  $p < 0,001$ , достовірно при порівнянні з групою хворих до операції.

II ст. — 2 (3,7 %), III ст. — 6 (11,1 %). При аускультатії вислуховувались органічні систолічні шуми ДМШП у 3–4-му міжребер'ї зліва від грудини у 54 (100 %) дітей, відносного стенозу вихідного відділу ПШ у 2-му міжребер'ї у 7 (13,0 %) і посилення 2-го тону над легеневою артерією у 13 (24,1 %).

Порушення систолічної функції ЛШ встановлено у 32 (59,3 %) обстежених у доопераційному періоді, ПШ — у 18 (33,3 %). Клінічні ознаки серцевої недостатності виявлені у 22 (40,7 %) пацієнтів; її маніфестація у 75 % досліджених була спровокована респіраторною інфекцією.

Середній вік хворих під час проведення хірургічної корекції склав  $(4,13 \pm 0,82)$  року. Одразу радикально були прооперовані 136 (89,5 %) пацієнтів. Операція звужування легеневої артерії передувала радикальній у 16 (10,5 %).

У післяопераційному періоді у 17 (11,2 %) дітей виявлено рещунтування ДМШП, у 17 (11,2 %) — недостатність трикуспідального клапана, переважно помірного ступеня вираженості, у 11 (7,2 %) — недостатність клапана легеневої артерії. Середні рівні гемоглобіну склали  $(127,2 \pm 4,3)$  г/л у групі неоперованих пацієнтів і  $(124,40 \pm 2,44)$  г/л

після операції; кількість еритроцитів —  $4,28 \pm 0,11$  і  $4,34 \pm 0,05$  відповідно. У 13 (24,1 %) хворих була діагностована анемія.

Виявлене збільшення частоти аритмій у прооперованих дітей більш ніж у 2 рази (у 20,4 % до операції і у 42,1 % — після) могло бути зумовлено ушкодженням провідних шляхів під час кардіохірургічного втручання, тривалим ремоделюванням серця зі збільшенням порожнини шлуночків, розвитком фіброзу в гіпертрофованому міокарді. В аспекті розвитку аритмій мали значення зміни у центральній нервовій системі пацієнтів як перинатального походження, так і пов'язані з тривалістю наркозу і штучного кровообігу під час операції. Вірогідно, певну роль у якості предикторів виникнення аритмій відігравали мікроструктурні аномалії серця: пролапс мітрального клапана — у 61 (40,1 %), аберантні хорди ЛШ — у 59 (38,7 %), гіперплазія папілярних м'язів ЛШ — у 6 (3,9 %), аневризматична деформація МШП — у 16 (10,5 %), міксоматозна трансформація стулок мітрального клапана — у 6 (3,9 %), ділатація аорти — у 3 (2,0 %), функціонуючий овальний отвір — у 8 (5,26 %).

Дані ультразвукового дослідження серця наведені в табл. 3.

Таблиця 3. Дані доплер-ехокардіографічного дослідження у дітей з ДМШП

Показник	До операції (n=54)	Після операції (n=152)
Розмір ДМШП, мм	$5,72 \pm 0,49$	—
$\Delta P_{\text{ЛШ/ПШ}}$ , мм рт. ст.	$57,6 \pm 3,5$	—
$\Delta P_{\text{ПШ/ЛА}}$ , мм рт. ст.	$9,80 \pm 0,95$	$4,75 \pm 0,26^*$
Середній тиск у ЛА, мм рт. ст.	$32,8 \pm 2,8$	$18,9 \pm 0,9^*$
ДЛШ, мм		
ДПШ, мм	$18,1 \pm 1,1$	$23,9 \pm 0,6$
ДЛП, мм	$17,7 \pm 0,8$	$22,9 \pm 0,4$
ДВА, мм	$12,3 \pm 0,5$	$22,4 \pm 0,5^*$
ДЛА, мм	$13,1 \pm 0,7$	$20,1 \pm 0,6$
ТЗСЛШ, мм	$4,41 \pm 0,18$	$6,50 \pm 0,23$
ТМШП, мм	$4,60 \pm 0,27$	$5,70 \pm 0,16$
Регургітація на клапанах		
мітральному	9 (16,7 %)	22 (14,5 %)
трикуспідальному	12 (22,2 %)	61 (40,1 %)
ЛА	16 (29,6 %)	72 (47,4 %)

Примітки: 1.  $\Delta P_{\text{ЛШ/ПШ}}$  — градієнт тиску між ЛШ і ПШ;  $\Delta P_{\text{ПШ/ЛА}}$  — градієнт тиску між вихідним відділом ПШ і ЛА; ДЛШ — діаметр ЛШ; ДПШ — діаметр ПШ; ДЛП — діаметр лівого передсердя; ДВА — діаметр висхідної аорти; ДЛА — діаметр ЛА; ТЗСЛШ — товщина задньої стінки ЛШ; ТМШП — товщина міжшлуночкової перегородки.

2. \*  $p < 0,001$ , достовірно при порівнянні з даними до операції.

Наведені вірогідні розбіжності між показниками до і після операції свідчать на користь ефективності кардіохірургічної корекції. Показники, що характеризують систолічну функцію шлуночків, наведені в табл.4. Відомо, що використання методу дисків за Simpson дозволяє проводити оцінку об'ємних параметрів тільки приточного відділу ПШ, адже приточний і відточний відділи цього шлуночка розташовуються в різних площинах і одномоментна їх візуалізація неможлива [3]. Оскільки обидва відділи ПШ мають приблизно рівні розміри, автори [4] вважають можливим використовувати оцінку систолічної функції приточного відділу за наведеним методом для отримання інформації щодо систолічної функції ПШ у цілому. У віддаленому катамнезі порушення систолічної функції ЛШ встановлено у 43,4 %, ПШ — у 47,4 % обстежених. Клінічні ознаки серцевої недостатності мали місце у 17,8 % обстежених.

Як видно з даних табл. 4, після операції середні показники фракції викиду шлуночків вірогідно не змінюються, систолічна функція не є зниженою.

Показники, що характеризують діастолічну функцію шлуночків, наведені в табл. 5.

Достовірні зміни співвідношення Е/А трансмітрального кровотоку у післяопераційному періоді свідчать про тенденцію до формування порушень рестриктивного ти-

пу ( $p < 0,01$ ). Виявлені варіанти діастолічної дисфункції шлуночків у дітей з ДМШП до і після оперативної корекції вади представлені в табл. 6.

Таким чином, у доопераційному періоді превалює І тип (уповільненого розслаблення) діастолічної дисфункції (25,6 % лівого і 53,5 % правого шлуночків), який вважається енергозалежним і реалізується при недостатній кількості вільних макроергів у скоротливому міокарді [6]. У післяопераційному катамнезі частота діастолічної дисфункції ЛШ І і II типів вірогідно зменшується. Але значно зростає частота рестриктивних порушень діастолі (III тип), досягаючи 40,1 % у віддаленому катамнезі спостереження (табл. 6). Питома вага рестриктивних порушень діастолі у пацієнтів з ДМШП, скоріш за все, пояснюється змінами в міокарді в умовах сполучення легеневої гіпертензії і серцевої недостатності; важливим фактором погіршення діастолічного наповнення є тахікардія. Ці фактори, а також обсяг, тривалість й успішність операційного втручання обумовлюють вірогідність зниження еластичності вентрикулярної камери навіть у віддалені терміни після корекції. Викладене підтверджують встановлені кореляційні зв'язки між діастолічною дисфункцією ЛШ і гіпертрофією міокарда ЛШ ( $r = +0,56$ ), діастолічною дисфункцією ЛШ і порушеннями провідності ( $r = +0,34$ ), діастолічною

Таблиця 4. Ехокардіографічні показники систолічної функції серця у дітей з ДМШП до і після оперативної корекції

Шлуночок серця	Показник	До операції (n=54)	Після операції (n=152)
Лівий	КДО, мл	36,40±2,43	48,1±3,2
	КСО, мл	14,58±0,54	19,5±1,7*
	УІ, мл/м <sup>2</sup>	22,4±1,9	24,2±1,1
	СІ, л/хв·м <sup>2</sup>	9,4±1,3	4,15±0,16*
	ХОК, л	3,26±0,22	3,69±0,11
	V <sub>ср</sub> , см/с	1,78±0,13	1,44±0,04*
	ФВ, %	64,00±2,26	60,7±1,3
Правий	КДО, мл	5,85±0,87	26,8±1,8 <sup>#</sup>
	КСО, мл	2,50±0,22	11,4±0,8 <sup>#</sup>
	УІ, мл/м <sup>2</sup>	9,43±0,03	12,90±0,55*
	ФВ, %	58,10±2,27	57,80±1,35
	ЧСС, уд/хв	132,10±3,14	88,0±2,8 <sup>#</sup>

Примітки: 1. КДО — кінцево-діастолічний об'єм; КСО — кінцево-систолічний об'єм; УІ — ударний індекс шлуночка; СІ — серцевий індекс; ХОК — хвилинний об'єм кровообігу; V<sub>ср</sub> — швидкість скорочень волокон міокарда; ФВ — фракція викиду шлуночка.

2. \*  $p < 0,05$ ; #  $p < 0,001$ , достовірно при порівнянні з даними до операції.

Таблиця 5. Допплер-ехокардіографічні показники діастолічної функції шлуночків у дітей з ДМШП до і після оперативної корекції

Шлуночок серця	Показник	До операції (n=54)	Після операції (n=152)
Лівий	$E_{\text{МК}}$ , м/с	0,82±0,10	1,10±0,14
	$A_{\text{МК}}$ , м/с	0,52±0,07	0,48±0,08
	$E/A_{\text{МК}}$	1,57±0,08	2,28±0,10 <sup>#</sup>
	$DTE_{\text{МК}}$ , с	0,065±0,007	0,10±0,01*
	$IVRT_{\text{МК}}$ , с	0,045±0,030	0,053±0,002
	ЧСС, уд/хв	132,10±3,14	88,0±2,8 <sup>@</sup>
Правий	$E_{\text{ТК}}$ , м/с	0,65±0,11	1,04±0,16*
	$A_{\text{ТК}}$ , м/с	0,76±0,10	0,72±0,09
	$E/A_{\text{ТК}}$	0,85±0,05	1,44±0,06 <sup>#</sup>
	$DTE_{\text{ТК}}$ , с	0,090±0,012	0,088±0,015

Примітки: 1.  $E_{\text{МК}}$  і  $E_{\text{ТК}}$  — перший пік трансмітрального і транстрикуспідального потоку відповідно;  $A_{\text{МК}}$  і  $A_{\text{ТК}}$  — другий пік трансмітрального і транстрикуспідального потоку відповідно;  $E/A$  — співвідношення піку Е до піку А;  $IVRT$  — час ізвольомічного розслаблення шлуночка;  $DTE_{\text{МК}}$  і  $DTE_{\text{ТК}}$  — швидкість уповільнення трансмітрального і транстрикуспідального потоку відповідно.

2.\*  $p < 0,05$ ; #  $p < 0,01$ ; @  $p < 0,001$ , достовірно при порівнянні з даними до операції.

Таблиця 6. Типи діастолічної дисфункції шлуночків у дітей з ДМШП

Тип дисфункції	Лівий шлуночок				Правий шлуночок			
	до операції (n=43)		після операції (n=96)		до операції (n=43)		після операції (n=96)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	11	25,6	2	2,1*	23	53,5	18	18,8*
II	1	2,3	—	—	9	20,1	7	7,3
III	9	20,1	39	40,1*	2	4,7	12	12,5
Всього	29	67,4	41	42,7	34	79,9	37	38,5

\*  $p < 0,05$ .

дисфункцією ЛШ і ЧСС ( $r = +0,52$ ). Аналіз залежності діастолічної дисфункції від наявності або відсутності аритмій свідчив про зростання її частоти у дітей з порушеннями серцевого ритму і провідності ( $p < 0,05$ ).

Підвищення рівня TnI встановлено у 22 (27,8 %) досліджених, у яких медіана показника середньої концентрації біомаркера складала  $Me = 1,49$  нг/мл, інтерквартильний розмах — 1,0–2,2 нг/мл, вірогідно відрізняючись від середніх значень у групі дітей з нормальним рівнем TnI, де  $Me(1) = 0,09$  нг/мл, інтерквартильний розмах — 0–0,18 нг/мл ( $p < 0,01$ ). Серед пацієнтів з підвищеним рівнем TnI 75 % обстежених мали перинатальне ураження ЦНС, 75 % — затримку темпів фізичного розвитку. Клінічні ознаки серцевої недостатності діагностовано у 50 % хворих з підвищеним рівнем TnI. У прооперованих з гіпертропоніемією переважали діти з рещунтуванням ДМШП, значною дилатацією порожнин шлуночків,

гіпертрофією стінок, значною регургітацією на клапані легеневої артерії або АВ-клапанах. Проведений статистичний аналіз дозволив виявити значущі кореляційні залежності між рівнем TnI і фракцією викиду ЛШ ( $r = -0,63$ ;  $p = 0,001$ ), між рівнем TnI і порушенням діастолічної функції ЛШ ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,02$ ).

Пацієнти з нормальним і підвищеним рівнем TnI мали вірогідні розбіжності за показниками наявності діастолічної дисфункції ЛШ ( $p = 0,02$ ), трансклапанної регургітації ( $p = 0,03$ ), рещунтування ДМШП ( $p = 0,03$ ), підвищення тиску в ЛА ( $p = 0,02$ ), з вірогідним підвищенням значень TnI при наявності означеної патології.

#### Висновки

У дітей з дефектами міжшлуночкової перегородки в до- і післяопераційному періоді спостереження виявлена міокардіальна дисфункція шлуночків (систолічна і ді-

столічна), наявність якої передуює клінічній маніфестації серцевої недостатності.

Розвиток порушення діастолічної функції шлуночків до операції є переважно енергозалежним (I тип), після операції — рестриктивним (III тип), який, за нашими даними, можна прогнозувати у випадках довготривалого збереження ознак ремоделювання серця після хірургічної корекції, наявності рещунтування септальних дефектів, значної трансклапанної регургітації, аритмії.

### Література

1. Мутафьян О. А. Пороки сердца у детей и подростков / О. А. Мутафьян. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 556 с.
2. Шарыкин А. С. Врожденные пороки сердца : [руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов] / А. С. Шарыкин. — М. : Теремок, 2005. — 381 с.
3. Воробьев А. С. Клиническая эхокардиография у детей и подростков / А. С. Воробьев, Т. Д. Бутаев. — СПб. : Спец. лит-ра, 1999. — 423 с.
4. Бокерия Л. А. Эхокардиографическая оценка функции миокарда у больных с врожденными пороками сердца в раннем послеоперационном периоде / Л. А. Бокерия, Н. О. Сокольская. — М. : Изд. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2004. — 76 с.
5. Струков А. И. Патологична анатомія / А. И. Струков, В. В. Серов. — Харків : Факт, 2004. — С. 693–694.
6. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности / С. Н. Терещенко, И. В. Демидова, Л. Г. Александрия, Т. Ф. Агеев // Сердечная недостаточность. — 2000. — Т. 1, № 2. — С. 61–65.
7. Егорова М. О. Биохимическое обследование в клинической практике / М. О. Егорова. — М. : Практическая медицина, 2008. — С. 120–122.

*А.С. Сенаторова, М.А. Гончарь, А.И. Страшок*

#### КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ДЕФЕКТАМИ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ

Представлены собственные наблюдения 206 пациентов с дефектами межжелудочковой перегородки, у которых исследованы морфология сердца, систолическая и диастолическая функции миокарда и плазменная концентрация тропонина I. Проведены клинико-инструментальные и лабораторные сопоставления до и после оперативной коррекции в целях ранней диагностики миокардиальной дисфункции и профилактики манифестации сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** дефект межжелудочковой перегородки, тропонин I, миокардиальная дисфункция, диагностика.

*G.S. Senatorova, M.O. Gonchar, O.I. Strashok*

#### CLINICAL, INSTRUMENTAL AND LABORATORY COMPARISONS IN CHILDREN WITH VENTRICULAR SEPTAL DEFECTS BEFORE AND AFTER THE SURGICAL TREATMENT

The data concerning personal supervision of 206 patients with ventricular septal defects, including the study of cardiac morphology, systolic and diastolic myocardial functions, and troponin I plasma level were shown. The comparison of clinical, instrumental and laboratory studies results had been made before and after the surgical correction with the purpose of early diagnostics of myocardial dysfunction and preventing the manifesting of heart failure.

**Key words:** ventricular septal defects, troponin I, myocardial dysfunction, diagnostics.

*Поступила 18.01.10*

*В.Г. Чернуский, Ю.В. Одинец\*, А.Д. Морозова\**

## ВЛИЯНИЕ АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРА ПИРРОКСАН НА ПОКАЗАТЕЛИ БРОНХИАЛЬНОЙ ПРОХОДИМОСТИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

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

*\*Харьковский национальный медицинский университет*

На достоверном фактическом материале изучено влияние фармакологической блокады  $\alpha$ -адренорецепторов на основные показатели бронхиальной проходимости у детей, больных бронхиальной астмой.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети,  $\alpha$ -адренорецепторы, показатели функции внешнего дыхания, пирроксан.

Бронхиальная астма (БА) у детей до сих пор остается предметом исследований. Простая реакция антиген-антитело не отражает всех сложностей формирования ответа иммунной системы на антигенный раздражитель при различных клинических формах БА у детей [1–4].

Хроническое персистирующее аллергическое воспаление в бронхолегочной системе при БА у детей является результатом действия медиаторов и цитокинов, которые секретируются как резидентами, так и инфильтрирующими клетками. Каждый из медиаторов вызывает характерный воспалительный процесс. Комплекс этих медиаторов приводит к бронхоспазму, гиперсекреции и отеку слизистой бронхов, что и характерно для обострения БА у детей [4–6].

БА вызывается не только аллергенами, имеют значение и нарушения адренергических рецепторов. В 1968 г. Szentivanyi выдвинул теорию слабости  $\beta$ -адренергических рецепторов. Теория была основана на открытии в 1948 г. Ahlgnist 2 типов рецепторов на клеточной мембране —  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов, регулируемых автономной (вегетативной) нервной системой:  $\alpha$ -адренорецепторов — парасимпатической,  $\beta$ -адренорецепторов — симпатической. Szentivanyi рассматривал БА с позиций нарушения равновесия в соотношении циклических нуклеотидов и как слабость  $\beta$ -адренорецепторов, т. е. их дефектность [2, 4, 6, 7]. Соотношение циклических нуклеотидов зависит от активности фермента аденилатциклазы, которая переводит аденозинтрифосфат в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Другой фермент, гуанилатциклаза, переводит гуанозинтрифосфат в цик-

лический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Эти процессы сопровождаются активацией протеинкиназ, изменением проницаемости клеточных мембран, пролиферацией клеточно-тканевых структур.

Уровень циклических нуклеотидов регулируется активностью других ферментов катаболического ряда — фосфодиэстеразами, переводящими нуклеотиды в линейные монофосфаты. Аденилат- и гуанилатциклазы входят в клеточные мембраны и в состав  $\beta$ - и  $\alpha$ -адренорецепторов, через которые происходит взаимодействие адреналина, простагландина Е и гистамина ( $\beta$ -адренорецепторы), а также норадреналина, простагландина F, М-ацетилхолина и  $H_1$ -гистамина ( $\alpha$ -адренорецепторы). При слабости  $\beta$ -адренорецепторов происходит изменение активности аденилатциклазы, уменьшается продукция цАМФ, изменяется соотношение цАМФ/цГМФ. Аналогичное действие оказывает и гиперреактивность  $\alpha$ -адренорецепторов. Они активизируются при различных инфекционных процессах [3–5, 8].

Иммунологические и особенно иммунопатологические сдвиги, вызванные воздействием инфекционных и неинфекционных аллергенов, повышают уровень медиаторов, длительное воздействие которых ослабляет  $\beta$ -адренорецепторы и активизирует  $\alpha$ -адренорецепторы. В этом основное положение теории Szentivanyi (1968). Исследованиями последних лет убедительно показано, что в механизмах бронхоспазма существенную роль могут играть нарушения адренореактивности [6, 8, 9]. Установлено, что блокада  $\beta$ -адренорецепторов гладкой мускулатуры бронхов вызывает их спазм, усугубляющийся стимуляцией и

$\alpha$ -адренорецепторов в мускулатуре бронхов, а фармакологическая блокада их устраняет бронхоспазм [6, 8].

Однако механизмы нарушения  $\alpha$ -адренореактивности у детей, больных БА, изучены недостаточно.

В связи с изложенным целью настоящей работы было изучение влияния фармакологической блокады  $\alpha$ -адренорецепторов пирроксаном на основные показатели бронхиальной проходимости у детей, больных БА, в периоде ремиссии на фоне проводимой базисной терапии, рекомендованной GINA (2006).

**Материал и методы.** Исследования проведены у 73 детей, больных БА в периоде ремиссии, в возрасте от 5 до 14 лет. Инфекционно-аллергическая форма БА была диагностирована у 23 детей, атопическая — у 30 и смешанная — у 20. Давность заболевания у 35 больных не превышала 4 лет, у 38 — колебалась в пределах 5–7 лет.

У 48 детей, больных БА, изучали влияние однократного орального приема 20 мг отечественного препарата «Пирроксан», обладающего способностью блокировать центральные и периферические  $\alpha$ -адренергические структуры. 25 детей, больных БА, которые составили контрольную группу, получали внутрь глюконат кальция в дозе 300 мг. Подтверждением фармакологического эффекта служили результаты исследования функции внешнего дыхания у детей, получавших пирроксан, и контрольной группы с помощью спирографа, входящего в медицинский диагностический комплекс «Сфера-4» (Украина). Спирографические исследования обычно проводили утром натощак до и через 1–1,5 часа после приема препаратов. При анализе спирограмм определяли жизненную емкость легких (ЖЕЛ),

их максимальную вентиляцию (МВЛ) в процентах к должным величинам и объемом форсированного выдоха в 1 с (ОФВ<sub>1</sub>). Рассчитывали показатель Тиффно (ПТ), показатель скорости движения воздуха (ПСДВ) и индекс скорости воздушного потока (ИСВП) [9]. Комплекс описанных показателей наиболее полно характеризует состояние бронхиальной проходимости, соотношение обструктивных и рестриктивных процессов в легких у данного контингента детей. Данные спирографических исследований свидетельствуют об умеренном нарушении бронхиальной проходимости у детей, больных БА, в периоде ремиссии.

Результаты обработаны статистически с применением t-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Исследования показали, что под влиянием пирроксана изменения спирографических показателей были неоднородны, в связи с чем детей, больных БА, разделили на 2 группы. У детей, больных БА, 1-й группы (33 ребенка) блокада  $\alpha$ -адренорецепторов приводила к существенному увеличению ОФВ<sub>1</sub>. Несмотря на тенденцию к возрастанию ЖЕЛ у этих детей с БА, ПТ у них значительно увеличивался. Отмечалось существенное возрастание МВЛ и ПСДВ (таблица). Эти изменения достаточно точно свидетельствуют об улучшении бронхиальной проходимости. Существенное возрастание ИСВП отражает снижение обструкции в бронхолегочной системе.

У детей, больных БА, 2-й группы (40 детей), также, как и в контрольной, не происходило каких-либо существенных изменений описанных показателей (таблица).

Таким образом, у 45 % больных БА детей блокада  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторов пирроксаном улучшает бронхиальную проходимость.

*Изменение показателей бронхиальной проходимости у детей, больных БА, под влиянием однократного приема пирроксана (1-я и 2-я группы) и глюконата кальция (контрольная группа) (M $\pm$ m)*

Показатели ФВД	Контрольная группа		1-я группа (n=33)		2-я группа (n=40)	
	исходные данные	после приема глюконата кальция	исходные данные	после приема пирроксана	исходные данные	после приема пирроксана
ЖЕЛ, %	76,9 $\pm$ 4,6	78,70 $\pm$ 5,14	76,40 $\pm$ 3,86	85,20 $\pm$ 2,34*	75,60 $\pm$ 3,12	76,30 $\pm$ 4,21
ОФВ <sub>1</sub>	1834,6 $\pm$ 106,8	1858,5 $\pm$ 117,3	1833,20 $\pm$ 92,84	1997,80 $\pm$ 89,65*	1829,70 $\pm$ 91,63	1832,6 $\pm$ 102,5
ПТ, %	65,20 $\pm$ 2,56	66,10 $\pm$ 3,14	64,70 $\pm$ 2,53	75,90 $\pm$ 2,67*	64,30 $\pm$ 2,37	65,10 $\pm$ 2,38
МВЛ, %	82,80 $\pm$ 4,42	84,70 $\pm$ 4,61	81,60 $\pm$ 2,95	94,60 $\pm$ 2,58*	82,30 $\pm$ 3,28	83,60 $\pm$ 3,67
ПСДВ	18,10 $\pm$ 1,03	18,40 $\pm$ 0,67	17,90 $\pm$ 0,84	22,80 $\pm$ 0,69*	18,80 $\pm$ 0,86	18,90 $\pm$ 0,64
ИСВП	1,060 $\pm$ 0,049	1,080 $\pm$ 0,054	1,020 $\pm$ 0,051	1,990 $\pm$ 0,048*	1,070 $\pm$ 0,055	1,090 $\pm$ 0,062

\* p<0,05.

По данным [10],  $\alpha$ -адреноблокатор пирроксан блокирует действие  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторов, которые повышают освобождение медиаторов в бронхолегочной системе. Одновременно при блокаде  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторов происходит стимуляция  $\beta$ -адренорецепторов бронхов и снятие бронхоспазма.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что у части детей, больных БА, среди факторов, обуславливающих нарушение бронхиальной проходимости и развитие бронхоспазма, значительное место занимает повышенная стимуляция  $\alpha$ -адренорецепторов. В связи с этим в комплекс лечебных мероприятий дополнительно к базисной терапии целесообразно включать препараты, блокирующие  $\alpha$ -адренорецепторы, особенно при обострении заболевания у детей, больных БА, с ослаблением  $\beta$ -адренорецепторов на фоне применения  $\beta$ -агонистов пролонгированного действия. Пирроксан или фентоламин, блокируя  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторы, применяются для определения патогенети-

ческих особенностей возникновения бронхоспазма. С учетом того что у детей в возрасте до 1,5 года  $\beta_2$ -агонисты короткого действия, такие как бронхолитики, практически неэффективны, устранение у них бронхоспазма  $\alpha$ -адреноблокаторами имеет большое практическое значение по индивидуализации протоколов лечения БА у детей.

#### Выводы

1. Для диагностики бронхиальной обструкции с нарушениями  $\alpha$ -адренореактивности у детей, больных бронхиальной астмой, предлагается использовать пирроксановую пробу, которая безопасна и доступна для использования как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

2. У детей со среднетяжелым и тяжелым течением бронхиальной астмы на фоне базисной терапии при отсутствии эффекта  $\beta_2$ -агонистов показано назначение  $\alpha$ -адренорецепторов, блокирующих  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторы (пирроксан или фентоламин) в возрастных дозировках.

#### Литература

1. Адо А. Д. Общая аллергология : монография / А. Д. Адо. — М. : Медицина, 1978. — 468 с.
2. Баранов А. А. Детская аллергология : [руководство для врачей] / А. А. Баранов, И. И. Балаболкин. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 687 с.
3. Зубаренко А. В. Ключевые положения бронхиальной астмы у детей / А. В. Зубаренко, Т. В. Стоева, О. А. Портнова // Здоровье ребенка. — 2006. — № 2. — С. 82–86.
4. Гуцин И. С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль : монография / И. С. Гуцин. — М. : Фармарус Принт, 1998. — 256 с.
5. Клинико-функциональное состояние детей с бронхиальной астмой в период ремиссии / Т. Р. Уманец, О. Н. Курашова, В. Ф. Лапшин, Л. Н. Вольнец // Укр. мед. часопис. — 2000. — № 1 (15). — С. 95–98.
6. Ялкуп С. И. Бронхиальная астма : монография / С. И. Ялкуп. — К. : Астара, 1998. — 285 с.
7. Компендиум (лекарственные препараты — 2001/2002) / [под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторов]. — К. : Морион, 2002. — 1536 с.
8. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология болезней органов дыхания : [справочное руководство] / Ю. Б. Белоусов, В. В. Омеляновский. — М. : Медицина, 1996. — 176 с.
9. Ширяева И. С. Современные проблемы клинической физиологии дыхания / Ширяева И. С., Савельев Б. П., Зотов Ю. А. — Л., 1987. — С. 62–71.
10. Ruffulo R. R. Structure and function of alpha-adrenoreceptors / R. R. Ruffulo // Pharmacol. Rev. — 1991. — V. 43, № 2. — P. 1214–1225.

**В.Г. Чернуський, Ю.В. Одиноць, Г.Д. Морозова**

#### ВПЛИВ АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРА ПИРОКСАН НА ПОКАЗНИКИ БРОНХІАЛЬНОЇ ПРОХІДНОСТІ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

На достовірному фактичному матеріалі вивчено вплив фармакологічної блокади  $\alpha$ -адренорецепторів на основні показники бронхіальної прохідності у дітей, хворих на бронхіальну астму.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти,  $\alpha$ -адренорецептори, показники функції зовнішнього дихання, піроксан.

**V.G. Chernusky, Yu.V. Odinez, A.D. Morozova**

#### THE INFLUENCE OF ALPHA-ADRENOBLOCKER PYROXAN ON THE INDICES OF BRONCHIAL PASSABLENESS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

Using the established factual material there is studied the influence of pharmacological blockade of  $\alpha$ -adrenoblockers on the main indices of bronchial passableness in children with bronchial asthma.

**Key words:** bronchial asthma, children,  $\alpha$ -adrenoreceptors, indices of breathing function, pyroxan.

Поступила 13.11.09

*З.В. Єлова, Л.В. Мушенко, М.М. Акініна, О.І. Тарасенко*

## НЕОБХІДНІСТЬ ФІЗИКО-ХІМІЧНОГО ВИВЧЕННЯ ЖОВЧІ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ТА НАСЛІДКІВ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ А У ДІТЕЙ

*Харківська медична академія післядипломної освіти  
Харківська обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня*

Проведено комплексне вивчення жовчі з метою розробки критеріїв прогнозування біліарної патології в наслідках вірусного гепатиту А. У 105 із 150 обстежених дітей вірусний гепатит А мав циклічний перебіг, а у 45 — затяжний, з переважанням холестазу. Показана патогенетична роль холестазу у формуванні холецистохолангітів і холелітазу в наслідках вірусного гепатиту А у дітей. Знаходження в жовчі факторів холестазу, запалення та літогенезу є показанням для проведення антихолестатичної, протизапальної і літолітичної терапії.

**Ключові слова:** холестаза, запалення, літогенез.

У всьому світі відмічається висока захворюваність на вірусний гепатит А (ВГА), у наслідках якого у 20 % випадків мають місце різні порушення жовчовиведення (М.О. Ясиновський, 2002). Найбільш вірогідним засобом виявлення групи ризику щодо розвитку біліарної патології серед хворих на ВГА є аналіз перебігу гострої фази захворювання. При гострому, циклічному перебігу ВГА спостерігається одужання без ускладнень, при затяжному, ациклічному (із загостреннями) — розвиток або посилення захворювань гепатобіліарної зони [1]. Другий варіант перебігу часто супроводжується значним холестазом [2]. Відсутня повна ясність у розумінні механізмів холестазу у внутрішньо- і позапечінкових жовчних протоках і жовчному міхурі і, відповідно, нема єдиного погляду на лікувальну тактику та принципи профілактики постхолестатичних станів.

Найбільш перспективним шляхом розвитку ранньої діагностики вважається комплексне дослідження жовчі бактеріологічними, біофізичними, біохімічними, цитологічними й імунологічними методами. Це тим більш важливо, що гепатобіліарна патологія дорослих, яка приносить великі соціально-економічні збитки, в 60–70 % випадків починається в дитячому віці. Таким чином, питання профілактики і корекції біліарних порушень у наслідках ВГА у дітей майже не розроблено, що пов'язано з труднощами ранньої діагностики. Усе вказане відображає відсутність чітких критеріїв

прогнозування біліарної патології у наслідках ВГА, що є підставою для проведення нашої роботи.

Враховуючи теоретичні припущення, метою роботи була розробка критеріїв прогнозування біліарної патології у наслідках ВГА у дітей.

**Матеріал і методи.** Комплексне дослідження жовчі проводилось у 150 дітей 7–14 років з різними варіантами перебігу вірусного гепатиту А: 105 — з гострим циклічним перебігом і 45 — із затяжним ациклічним. Контрольна група складала 17 здорових дітей. Вивчали мікробну флору та визначали її чутливість до антибактеріальних препаратів. Цитологічне дослідження жовчі включало мікроскопію у звичайному світлі та в фазовому контрасті з метою виявлення ознак запалення та дискринії, а також диференціації дійсних лейкоцитів і лейкоцитодів. Для дослідження біофізичних властивостей жовчі використано мікроскопію у поляризованому світлі з метою визначення фазового складу жовчі та механізму кристалізації ліпідів (МКЛ) за методом Кононенка–Запецького (1986) та коагуляційну пробу за методом Мансурової–Шоджонова (1990) як тест на літогенність. При біохімічному дослідженні жовчі визначали такі компоненти: загальний холестерин (ЗХС) за Енгельгардтом–Смірновим, сумарні жовчні кислоти (СЖК) за Рейнхольдом–Вільсоном, фосфоліпіди (ФЛ) за Фіске–Субароу та загальний білірубін (ЗБ) за Йендрашеком–Грофом. У роботі використано ряд літоген-

них індексів (ЛІ): Метцгера (М), Томаса–Хофмана–Мансурова (Т–Х–М), Кері (К), Рубенса (Р), Ісаковича (І), індекс насичення холестерином Свела (ІНХ), холатохолестериновий коефіцієнт Ендрюса (ХХК) і показник фазового складу жовчі (ФСЖ). Місцеві імуноглобуліни А (загальні — ІgА, сироваткові — ІgА<sub>с</sub>, секреторні — СІgА) визначали за допомогою моноспецифічних сироваток Російського НДІ вакцин і сироваток ім. І.І. Мечникова.

Якісні показники жовчі у дітей оцінювали в умовних одиницях (у. о.). Показники вивчали у дуоденальній (А), міхуровій (В) і печінковій (С) порціях.

Статистична обробка проведена за допомогою параметричних і непараметричних методів у відповідності до типів розподілу величин. У всіх випадках математико-статистичної обробки результатів дослідження визначали вірогідність випадковості відмінностей (р).

**Результати та їх обговорення.** Кількісні показники жовчі подані в табл. 1. Рівень зХС<sub>В,С</sub> вище, ніж у контрольній групі, тільки у дітей із затяжним ациклічним перебігом ВГА; у дітей з циклічним перебігом — практично не відрізняється від норми (р>0,05). Це пояснюється тим, що нерозчинний у воді зХС кумулюється у порожнині жовчного міхура та жовчних протоках як при циклічному перебігу захворювання, коли холестаза є одним із синдромів ураження

печінки, так і — більшою мірою — при ациклічному перебігу, коли холестаза є головним синдромом. Прояви застою жовчі «зберігають» достатню кількість холестерину у порівнянні з концентрацією інших компонентів жовчної міцели, тим більш, що синтез холестерину страждає при ураженні печінки меншою мірою. При ациклічному перебігу рівень сЖК<sub>В,С</sub> нижче норми з більшим ступенем вірогідності у порівнянні з показником при циклічному перебігу. Зниження рівня сЖК у першому випадку може бути пояснено збільшенням резорбції стінкою жовчного міхура розчинних у воді компонентів жовчі при холестазі у сполученні зі зниженням синтезу жовчних кислот у гепатоцитах, у другому випадку на перший план виходить порушення синтетичної функції печінки. Крім того, при холестазі завжди є загроза інфікування жовчі та запалення стінки жовчного міхура. Концентрація ФЛ<sub>В,С</sub> при гострому циклічному перебігу хвороби нижче від контрольних значень, що є відображенням порушення синтетичної функції; при затяжному ациклічному перебігу ця тенденція зберігається, але абсолютні значення ФЛ<sub>І</sub> ще нижчі, що пояснюється наявністю незначної резорбції ФЛ запальною стінкою жовчного міхура або жовчних протоків, тому що ФЛ є частково розчинним у воді сполученням. Стосовно ЗБ<sub>В,С</sub> можна сказати, що його величина вірогідно менша контрольних значень при

Таблиця 1. Кількісні показники жовчі у дітей з різними варіантами перебігу вірусного гепатиту А

Показник	Контроль	Перебіг БА		P <sub>к-г</sub>	P <sub>к-з</sub>	P <sub>г-з</sub>
		гострий циклічний	зтяжний ациклічний			
зХС <sub>В</sub> , мМ/л	1,59±0,09	1,80±0,10	5,89±0,56	>0,05	<0,001	<0,001
зХС <sub>С</sub> , мМ/л	0,62±0,04	1,20±0,07	3,74±0,40	>0,05	<0,001	<0,001
сЖК <sub>В</sub> , мМ/л	21,16±1,58	17,88±1,57	13,37±2,04	<0,05	<0,01	<0,05
сЖК <sub>С</sub> , мМ/л	6,36±0,25	4,49±1,20	3,20±0,95	<0,05	<0,01	<0,05
ФЛ <sub>В</sub> , мМ/л	5,74±0,29	4,10±1,10	3,50±1,00	<0,05	<0,01	<0,05
ФЛ <sub>С</sub> , мМ/л	2,65±0,24	1,87±0,31	1,60±0,24	<0,05	<0,01	<0,05
ЗБ <sub>В</sub> , мкМ/л	439,08±3,85	240,10±1,81	270,00±14,50	<0,001	<0,001	<0,001
ЗБ <sub>С</sub> , мкМ/л	330,12±5,90	190,20±15,10	220,00±17,50	<0,001	<0,001	<0,001
ЗМК <sub>В</sub> , мМ/л	23,63±1,88	30,10±2,80	33,20±3,82	>0,05	<0,01	<0,05
ЗМК <sub>С</sub> , мМ/л	10,00±0,49	14,10±1,90	18,20±2,49	>0,05	<0,01	<0,05
ІgА, г/л	0,040±0,005	0,070±0,008	1,20±0,02	>0,05	<0,01	<0,05
СІgА, г/л	0,030±0,002	0,060±0,006	0,90±0,01	>0,05	<0,01	<0,05

Примітка. К — контроль; Г — гострий перебіг ВГА; З — зтяжний перебіг ВГА. Тут і в табл. 2, 3.

обох варіантах перебігу. Загальна молярна концентрація у міхуровій і печінковій порціях ( $ЗМК_{B,C}$ ) вища від контрольної тільки при зтяжному, зі значним холестазом перебігу ВГА, коли збільшення концентрації біохімічних компонентів жовчі переважає над її зменшенням внаслідок порушення жовчоутворення та гепатоцитарної недостатності.

При гострому циклічному перебігу захворювання рівень IgA в жовчі практично не відрізняється від контрольних значень, а при зтяжному ациклічному, з переважанням холестазу та загостреннями — збільшений переважно за рахунок секреторної фракції, що може бути місцевою імунною відповіддю на явища застою жовчі з наступним запаленням стінок жовчного міхура та жовчних протоків [3, 4].

Обчислені літогенні індекси подані в табл. 2. Встановлено, що при зтяжному ациклічному перебігу захворювання всі показники, крім  $ІНХ_{B,C}$ , підвищені з високим ступенем вірогідності, а  $ХХК_{B,C}$  з таким же ступенем вірогідності знижений, що свідчить про відсутність колоїдної стабільності. Значне підвищення літогенних властивостей жовчі поглиблюється тим, що при дифузних захворюваннях печінки взагалі та при ВГА зокрема має місце порушення здатності гепатоцитів до формування макромолекулярного комплексу — жовчної міцели.

Відсутність міцелярної стабільності, у свою чергу, призводить до кристалізації нерозчинного у воді холестерину з подальшим літогенезом у жовчному міхурі та жовчних протоках. При циклічному перебігу літогенні індекси свідчать про незначне зниження колоїдної стабільності та помірне збільшення міцел.

Якісні показники жовчі подані в табл. 3. При обох варіантах перебігу вони з високим ступенем вірогідності відрізняються від контрольних значень, але абсолютні значення в обох групах різні. При зтяжному перебігу ВГА  $ФСЖ_{B,C}$  свідчить про неповну гетерогенність з переважанням кристалічних форм;  $МКЛ_{B,C}$  — аномальний, переважно дисклінаційний, з позитивним феноменом Шатохіної–Шаболіна, фібрилярними кристалами ефірів холестерину (показник запального процесу) і твердими кристалами моногідрату холестерину. При мікроскопії у звичайному світлі є опадові елементи в багатьох полях зору та велика кількість слизу. При фазово-контрастній мікроскопії виявилась велика кількість запальних елементів — лейкоцитів, переважно нейтрофілів, клітин епітелію (циліндричного дуоденального, міхурового та протокового). При холестазі вірогідно частіше відмічається зріст патогенної флори (нативний чи на середовищі накопичення) або масивний зріст УПФ. У сполученні з мікроскопічними да-

Таблиця 2. Літогенні індекси жовчі у дітей з різними варіантами перебігу вірусного гепатиту А

Показник	Контроль	Перебіг БА		$P_{к-г}$	$P_{к-з}$	$P_{г-з}$
		гострий циклічний	зтяжний ациклічний			
$ЛП_B^M$	0,69±0,05	1,79±0,11	2,50±0,64	<0,05	<0,001	<0,01
$ЛП_C^M$	0,71±0,07	2,12±0,13	2,90±0,72	<0,05	<0,001	<0,01
$ЛП_B^{T-X-M}$	0,72±0,06	2,09±0,12	2,87±0,72	<0,05	<0,001	<0,01
$ЛП_C^{T-X-M}$	0,84±0,05	2,12±0,13	2,90±0,72	<0,05	<0,001	<0,01
$ЛП_B^K$	1,26±0,12	3,59±0,44	4,90±0,67	<0,05	<0,001	<0,01
$ЛП_C^K$	2,26±0,26	4,10±0,49	5,70±0,74	<0,05	<0,001	<0,01
$ЛП_B^P$	0,26±0,02	0,43±0,04	1,70±0,11	<0,001	<0,001	<0,001
$ЛП_C^P$	0,32±0,03	0,64±0,07	2,30±0,13	<0,05	<0,001	<0,001
$ЛП_B^I$	0,06±0,00	0,09±0,01	0,35±0,05	<0,05	<0,001	<0,001
$ЛП_C^I$	0,07±0,01	0,18±0,02	0,44±0,06	>0,05	<0,001	<0,001
$ХХК_B$	13,99±0,93	9,93±0,86	2,27±0,14	<0,05	<0,001	<0,001
$ХХК_C$	10,56±0,65	3,74±0,21	0,85±0,05	<0,05	<0,001	<0,01
$ІНХ_B$	2,35±0,15	2,46±0,16	2,66±0,18	>0,05	>0,05	>0,05
$ІНХ_C$	2,62±0,19	2,81±0,20	2,91±0,21	>0,05	>0,05	>0,05

Таблиця 3. Якісні показники жовчі у дітей з різними варіантами перебігу ВГА

Показник	Контроль	Перебіг БА		P <sub>к-г</sub>	P <sub>к-з</sub>	P <sub>г-з</sub>
		гострий циклічний	затяжний ациклічний			
ФСЖ <sub>В</sub>	0,24±0,11	1,07±0,14	2,07±0,14	<0,01	<0,001	<0,01
ФСЖ <sub>С</sub>	0,24±0,11	1,01±0,12	2,34±0,14	<0,01	<0,001	<0,01
МКЛ <sub>В</sub>	0,59±0,12	0,78±0,14	2,73±0,15	<0,01	<0,001	<0,01
МКЛ <sub>С</sub>	0,59±0,12	0,82±0,14	2,63±0,17	<0,01	<0,001	<0,01
ДК <sub>В</sub>	0,00±0,00	0,61±0,10	1,58±0,17	<0,01	<0,001	<0,01
ДК <sub>С</sub>	0,00±0,00	0,64±0,10	1,45±0,16	<0,01	<0,001	<0,01
МФ <sub>А</sub>	0,32±0,12	1,26±0,14	3,41±0,65	<0,05	<0,001	<0,001
МФ <sub>В</sub>	0,24±0,11	1,12±0,14	3,23±0,58	<0,05	<0,001	<0,001
МФ <sub>С</sub>	0,19±0,11	1,10±0,14	3,10±0,57	<0,05	<0,001	<0,001
ФЗ <sub>А</sub>	0,52±0,12	0,64±0,12	3,81±0,67	<0,05	<0,001	<0,001
ФЗ <sub>В</sub>	0,46±0,12	0,56±0,12	3,67±0,66	<0,05	<0,001	<0,001
ФЗ <sub>С</sub>	0,39±0,12	0,42±0,12	3,44±0,76	<0,05	<0,001	<0,001
РК <sub>В</sub>	0,22±0,11	1,46±0,14	3,78±0,67	<0,05	<0,001	<0,001
РК <sub>С</sub>	0,20±0,11	1,32±0,14	3,65±0,66	<0,05	<0,001	<0,001

Примітка. ДК — дискринія; МФ — мікрофлора; ФЗ — фактори запалення; РК — реакція коагуляції.

ними це може бути пов'язано з гіпохолією, тому що агресивні жовчні кислоти бактерицидні та здатні руйнувати клітинні елементи. Що стосується коагуляційної реакції, то при ациклічному перебігу ВГА відмічалась позитивна проба: рясний щільний осад жовто-зеленого кольору, стійкий (так званий холестериновий опад). Брунатний («білірубіновий») опад не спостерігався, що узгоджувалося з біохімічними показниками, зокрема зі зниженням рівня ЗБ<sub>В,С</sub>. При циклічному перебігу хвороби ФСЖ відрізнявся повною гетерогенністю з великою кількістю рідкокристалічних форм. МКЛ переважно дендритний, близький до нормального, з рідкими кристалами у всіх полях зору та поодинокими ромбовидними кристалами моногідрату холестерину. При мікроскопії у звичайному світлі зустрічались лише поодинокі опадові елементи та небагато слизу. Фазово-контрастна мікроскопія не виявляла патологічної картини. При бактеріологічному дослідженні відмічалась лише незначна активація УПФ. Реакція коагуляції мала сумнівні результати; при струшуванні жовч лише втрачала прозорість.

Значний вплив на наслідки ВГА справляють компоненти ліпідного комплексу як чинники запалення, холестаза та літогенезу, а також дестабілізації міцел, що під-

тверджується особливостями кристалізації ліпідів взагалі та холестерину зокрема. При затяжному ациклічному перебігу ВГА має місце тенденція до декомпенсації синтезу холестеринсолублізуючих факторів (жовчних кислот і фосфоліпідів), яка поглиблюється характерною для дифузних захворювань печінки гепатоцитарною недостатністю [5–7]. Як при циклічному, так і більшою мірою при ациклічному перебігу ВГА збільшується літогенний потенціал жовчі, тому що у першому випадку холестаза є одним із синдромів ураження печінки, а в другому — головним синдромом. Можна сказати, що холестаза є тригерним агентом літогенезу у генетично та конституціонально обтяжених людей. Вірусне ураження печінки при будь-якому варіанті перебігу знижує колоїдну стабільність жовчі та підвищує її літогенний потенціал. Поряд з літогенезом наслідком холестаза є також інфікування жовчі та запалення жовчних шляхів.

#### Висновки

Комплексне дослідження жовчі дозволяє прогнозувати варіанти наслідків вірусного гепатиту А в залежності від характеру перебігу гострої фази захворювання.

Холестаза може бути тригерним агентом холестеринового літогенезу; чинники іні-

ціації пігментного літогенезу при вірусному гепатиті А відсутні.

Застій жовчі є тригерним агентом запальних змін жовчних шляхів.

Затяжні ациклічні варіанти перебігу вірусного гепатиту А у дітей прогностично

небезпечні для розвитку в їх наслідках холецистохолангітів і холелітіазу.

Виявлення в жовчі чинників холестаза, запалення та літогенезу є показанням для проведення антихолестатичної, протизапальної та літолітичної терапії.

#### Література

1. *Учайкин В. Ф.* Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей / Учайкин В. Ф., Нисевич Н. И., Чередниченко Т. В. — М. : Новая Волна, 2003. — 432 с.
2. *Гуныкова В. К.* Вирусный гепатит у детей: клинико-эпидемиологические и социальные аспекты / В. К. Гуныкова // Рос. педиатрич. журн. — 2005. — № 3. — С. 21–25.
3. *Кольман Я.* Наглядная биохимия / Я. Кольман, К. Г. Рем. — М. : Мир, 2000. — 469 с.
4. *Майер К. Л.* Гепатит и последствия гепатита / К. Л. Майер. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. — 720 с.
5. Сучасний стан проблеми вірусних гепатитів в Україні / А. Л. Гураль, В. Р. Шагінян, Т. А. Сергеева [та ін.] // Сімейна медицина. — 2006. — № 1. — С. 14–16.
6. *Крамарев С. О.* Вирусные гепатиты у детей / С. О. Крамарев // Клініч. імунол., алергол., інфектол. — 2005. — № 1. — С. 17–20.
7. *Мансурова Ф. Х.* Опыт дифференциальной диагностики холестатических поражений печени / Ф. Х. Мансурова, С. О. Олимова, Н. С. Тухтаева // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2007. — Т. 10, № 5. — С. 83.

#### ***З.В. Елоева, Л.В. Мушенко, М.Н. Акинина, Е.И. Тарасенко*** **НЕОБХОДИМОСТЬ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ ЖЕЛЧИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А У ДЕТЕЙ**

Проведено комплексное изучение желчи в целях разработки критериев прогнозирования билиарной патологии в исходе вирусного гепатита А. У 105 из 150 обследованных детей вирусный гепатит А имел циклическое течение, а у 45 — затяжное, с преобладанием холестаза. Показана патогенетическая роль холестаза в формировании холецистохолангитов и холелитиаза в исходе вирусного гепатита А у детей. Обнаружение в желчи факторов холестаза, воспаления и литогенеза является показанием для проведения антихолестатической, противовоспалительной и литолитической терапии.

**Ключевые слова:** холестаз, воспаление, литогенез.

#### ***Z.V. Yeloyeva, L.V. Mushenko, M.N. Akinina, T.S. Tarasenko*** **NECESSITY OF BILE PHYSICAL AND CHEMICAL INVESTIGATION FOR PROGNOSING OF COURSE AND OUTCOME OF VIRAL HEPATITIS A IN CHILDREN**

Complex bile studies of children who suffer from viral hepatitis A have been carried out as well as the prognostic criteria of biliary pathology in the termination of disease have been worked out. Among 105 from 150 examined children viral hepatitis A took his cyclic course and among 45 — acyclic, with prevailing cholestasis. The pathogenetic role of cholestasis in the formation of cholecystocholelithiasis and cholelithiasis in the termination of viral hepatitis A in children was shown. The presence of cholestasis, lithogenesis and inflammation factors, revealed in bile, based the necessity of prescription of anticholestatic, siflammatory and lithogenic therapy.

**Key words:** cholestasis, lithogenesis, inflammation.

*Поступила 09.12.09*

*Е.В. Осипенко, О.В. Николаева, М.Н. Ермолаев\*, И.В. Никитина*

## СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗА У ДЕТЕЙ С АЦЕТОНЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

*Харьковский национальный медицинский университет  
\*Областная детская клиническая больница*

Обследовано 108 детей 2–16 лет с хронической патологией органов пищеварения. Пациенты разделены на три группы: с ацетонемическим синдромом, с ацетонемическим синдромом в анамнезе и без кетонурии. Установлено нарушение вегетативного гомеостаза по симпатикотоническому типу у пациентов как в ацетонемическом кризе, так и в межприступном периоде. Симпатикотония приводит к повышению уровня адреналина, норадреналина, кортизола, глюкагона, активации липолиза, гликогенолиза, протеолиза и глюконеогенеза, обуславливающих развитие кетогенеза. Результаты исследований обосновывают включение средств, направленных на коррекцию нарушений вегетативного гомеостаза.

**Ключевые слова:** ацетонемический синдром, вегетативная нервная система, дети.

Ацетонемический синдром (АС) включает в себя совокупность симптомов, обусловленных повышенным содержанием в крови кетоновых тел [1, 2]. АС наблюдаются у 4–8 % детей в возрасте от 1 до 13 лет [3]. Различают первичный и вторичный АС [1, 4]. Первичное ацетонемическое состояние является маркерным клиническим проявлением нервно-артритической аномалии конституции. В зарубежной литературе аналогом первичного АС является так называемый синдром циклической рвоты (Cyclic vomiting syndrome) [5, 6]. Вторичный АС может развиваться на фоне различных заболеваний [7], в том числе и при патологии пищеварительной системы. Нередко АС рецидивирует, что требует детального выявления всех возможных причин его развития. Известно, что в патогенезе функциональной и органической патологии пищеварительной системы существенная роль принадлежит нарушениям со стороны вегетативной нервной системы (ВНС). Некоторые авторы говорят о значимости дисфункции ВНС (симпатикотонии) в развитии АС [5, 8]. Однако детального научного исследования в целях определения роли ВНС в развитии АС нами не найдено.

Цель работы — изучение функционального состояния ВНС и гормональных взаимоотношений у детей с АС на фоне патологии пищеварительной системы для выяснения значения вегетативной дисфункции в его развитии.

**Материал и методы.** Обследовано 108 детей 2–16 лет с патологией пищеварительной системы. Верификацию диагноза проводили на основании тщательного клинико-лабораторного и инструментального обследования больных. АС диагностировали по наличию ацетона в моче качественным методом с нитропруссидом. Определяли уровни инсулина, глюкагона, кортизола в крови радиоиммунным методом, адреналина, норадреналина — методом колоночной хроматографии, неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) — спектрофотометрическим методом. Для определения функционального состояния ВНС исследовали: исходный вегетативный тонус (ИВТ) путем тестирования по специальной таблице, разработанной в отделе вегетативной патологии I Московского медицинского института [9], вегетативную реактивность (ВР) организма методом кардиоинтервалографии на 1-й минуте клиноортостатической пробы [10], вегетативное обеспечение деятельности (ВОД) при проведении клиноортостатической пробы [10]. Полученные данные статистически обработаны.

**Результаты и их обсуждение.** Все обследованные дети были разделены на три группы: 1-ю группу составил 51 ребенок [(47,2±7,1) %] с ацетонемическим кризом, 2-ю — 21 пациент [(19,4±8,8) %] с АС в анамнезе, 3-ю (сравнения) — 36 детей [(33,4±7,9) %] с патологией пищеварительной системы без АС. У детей 1-й группы функциональная па-

тология пищеварительной системы диагностировалась чаще, чем проявления воспалительного характера, в отличие от детей 3-й группы. Обращают на себя внимание обстоятельства, что функциональные нарушения поджелудочной железы и желудка достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) имели место у больных 1-й и 2-й групп — (49,1±6,9) и (47,7±10,6) % соответственно, чем у больных 3-й группы — (11,1±5,1) %, где диагностировались хронический гастродуоденит, язвенная болезнь луковицы 12-перстной кишки в (30,6±7,8) %, хронический панкреатит в (19,4±6,7) %. Средний возраст пациентов в группах существенно не различался: в 1-й группе — (6,2±2,9) года, во 2-й — (8,3±2,8) года, в 3-й — (8,1±1,9) года. В 1-й группе количество мальчиков и девочек было практически одинаковым — (49,0±7,1) % мальчиков и (51,0±7,1) % девочек ( $p > 0,05$ ). Во 2-й группе значительно больше было мальчиков — (76,2±9,5) % ( $p < 0,001$ ), а в 3-й группе их количество немного превышало количество девочек — (55,6±9,1) % ( $p > 0,05$ ).

Больные при поступлении предъявляли различные жалобы как со стороны пищеварительной системы, так и других органов и систем (сердечно-сосудистой, нервной). Доминировали жалобы со стороны пищеварительной системы. Больные 1-й группы достоверно чаще, чем во 2-й и 3-й группах, жаловались на снижение аппетита — (84,31±5,1) %, тошноту — (88,23±4,6) %, рвоту — (86,27±4,9) %, что, вероятно, связано преимущественно с токсическим влиянием кетоновых тел на организм ребенка в момент ацетонемического криза. Во всех группах были дети, предъявлявшие жалобы на астенический синдром (достоверно чаще дети 1-й группы — у (70,58±6,4) %; головные боли, головокружение, кардиалгии, отрыжка, изжога достоверно чаще встречались у пациентов 3-й группы, чем в 1-й группе. Проанализировав жалобы больных, мы смогли сделать заключение о полисистемности функциональных сдвигов у них, которая может быть обусловлена вегетативной дисрегуляцией деятельности организма [11].

Анализ анамнеза жизни показал, что в 1-й и 2-й группах немного чаще, чем у матерей детей группы сравнения наблюдались патологическое течение беременности — в 1-й группе — в (56,86±7,0) %, во 2-й — в (47,62±11,2) %, раннее искусственное вскармливание детей — в 1-й группе — в (52,94±5,8) %, во 2-й — в (47,62±11,2) %,

а также высокий инфекционный индекс — у детей 2-й группы — в (47,62±11,2) % и проявления аллергозов — в 1-й группе — в (31,37±6,6) %, во 2-й — в (28,57±10,1) %, что могло привести к формированию особенностей их гомеостаза, лежащего в основе развития АС и вегетативной дисфункции.

При оценке клинической картины обращает на себя внимание, что дети наряду с изменениями со стороны пищеварительной системы также имели симптоматику со стороны других органов и систем. У детей 1-й и 2-й групп чаще отмечались эмоциональная лабильность — в 1-й группе — в (75,0±11,2) %, во 2-й — в (80,0±13,3) %, слабость, вялость, снижение аппетита — в 1-й группе — в (88,2±11,5) %, во 2-й — в (54,5±11,1) %, холодные дистальные отделы конечностей — в 1-й группе — в (31,4±6,6) %, во 2-й — в (28,6±10,1) %, что могло быть вызвано как основным заболеванием, так и проявлением вегетативного дисбаланса.

Изменения частоты сердечных сокращений отмечались почти у половины детей 1-й группы. Так, у них достоверно чаще, чем у больных 2-й и 3-й групп, регистрировалась умеренная тахикардия — у (29,4±6,4) %, умеренное повышение систолического артериального давления — у (45,7±8,5) % и умеренное снижение — диастолического — у (23,7±7,3) %. Указанные изменения могут быть связаны с активацией симпатического отдела ВНС в момент ацетонемического криза.

Учитывая полисистемность поражения, особенности клинической симптоматики, отмеченной выше, мы провели исследование у наблюдаемых больных некоторых биохимических показателей крови, которые могут участвовать в кетогенезе, и показателей, характеризующих функциональное состояние ВНС.

Установлено, что большинство ( $p < 0,05$ ) детей 1-й и 2-й групп имели симпатикотонический ИВТ (табл. 1), что отражает нарушение вегетативного гомеостаза у больных даже после приступа ацетонемической рвоты. У больных группы сравнения в 3 раза чаще ( $p < 0,001$ ) регистрировался ваготонический ИВТ. Это может быть свидетельством, во-первых, значимости повышения тонуса симпатического отдела ВНС в патогенезе ацетонемических кризов и, во-вторых, значимости симпатикотонии как фактора, предраполагающего к их развитию.

Нарушение ВР установлено у 65,7 % детей 1-й группы ( $p < 0,05$ ), у 46,2 % — 2-й и у

Таблица 1. Исходный вегетативный тонус обследованных больных, (M±m) % от количества детей

ИВТ	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=12)	3-я группа (n=27)
Симпатикотония	62,9±8,3 <sup>#</sup>	75,0±13,1*	29,6±8,9 <sup>*1 #2</sup>
Парасимпатикотония	22,9±7,2	25,0±13,1	66,7±9,2 <sup>#1 #2</sup>
Амфотония	14,3±6,0 <sup>*2</sup>	0	3,7±3,7

Примечание. \* p<0,05; # p<0,001 при внутригрупповом сравнении; <sup>\*1</sup> p<0,05; <sup>#1</sup> p<0,001 при сравнении с 1-й группой; <sup>\*2</sup> p<0,05; <sup>#2</sup> p<0,001 при сравнении с 2-й группой.

51,7 % — 3-й (табл. 2). В отличие от 2-й и 3-й групп в 1-й группе преобладали больные с гиперсимпатикотонической ВР, что свидетельствует о большем напряжении у них симпатического отдела ВНС. Принципиальных различий ВР при межгрупповом сравнении не установлено.

Изучение ВОД показало его нарушения у 100 % пациентов 1-й и 2-й групп и у 90 % больных 3-й группы (табл. 3). У всех этих больных ВОД было недостаточное (доминировал асимпатикотонический вариант клин-ортостатической пробы). Полученные результаты исследования ВОД свидетельствуют о состоянии дезадаптации наших пациентов, одной из причин которой может быть дисфункция ВНС.

пускают каскад гормонально-субстратных взаимоотношений. Через ЦНС и гипоталамус активируется ВНС, которая стимулирует выработку надпочечниками катехоламинов. Этот факт нашел подтверждение в наших исследованиях. У большинства детей 1-й группы отмечены повышение уровня адреналина, норадреналина (табл. 4), а также гиперкатехоламинемия у больных с АС в анамнезе. Почти у половины детей 1-й и 2-й групп (вдвое чаще, чем у детей 3-й группы) отмечается повышенный уровень кортизола, что косвенно свидетельствует о напряжении симпатoadреналовой системы у детей с АС даже в межприступный период, возможно, в результате хронического воздействия стрессорных факторов или нали-

Таблица 2. Вегетативная реактивность обследованных больных, (M±m) % от количества детей

ВР	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=13)	3-я группа (n=29)
Асимпатикотоническая	11,4±5,5	7,7±7,1	10,3±5,7
Гиперсимпатикотоническая	54,3±8,5	38,5±14,2	41,4±9,3
Нормальная	34,3±8,1	53,9±14,9	48,3±9,4

Таблица 3. Вегетативное обеспечение деятельности обследованных больных, (M±m) % от количества детей

ВОД	1-я группа (n=28)	2-я группа (n=12)	3-я группа (n=20)
Избыточное	0	0	0
Нормальное	0	0	10,0±6,9
Недостаточное	100*	100*	90,0±6,9*
асимпатикотоническое	96,4±3,6*	91,7±8,3*	85,0±8,2*
гипердиастилическое	3,6±3,6	8,3±8,3	0
симпатикоастеническое	0	0	5,0±5,0

Примечание. \* p<0,001 при внутригрупповом сравнении.

Известно, что ВНС имеет важное значение в процессах адаптации организма к воздействию различных стрессорных факторов. Такими факторами могут служить инфекционные агенты, голод, погрешности в диете, психологическая нагрузка и др. Стрессорные факторы, в свою очередь, за-

чия генетически детерминированных особенностей функции ВНС. Уровень глюкагона достоверно чаще повышается у больных 1-й группы, чем у пациентов других групп, что также может быть обусловлено значительным повышением активности симпатического отдела ВНС. Гиперинсули-

Таблица 4. Изменения уровня гормонов и катехоламинов у обследованных больных, ( $M \pm m$ ) % от количества детей

Субстрат	Динамика уровня	1-я группа (n=31)	2-я группа (n=18)	3-я группа (n=36)
Адреналин	Повышение	68,2±10,2*	55,6±17,6*	27,3±7,9* <sup>1</sup>
	Снижение	0	22,2±14,7	33,3±8,1
	Норма	31,8±10,2	22,2±14,7	39,4±8,6
Норадреналин	Повышение	31,8±10,2	77,8±14,7*	24,2±7,6* <sup>2</sup>
	Снижение	4,5±4,5*	0	30,3±8,1* <sup>1</sup> * <sup>2</sup>
	Норма	63,6±10,5*	22,2±14,7	45,5±8,8
Кортизол	Повышение	48,3±9,1	47,1±12,5	20,0±6,9* <sup>1</sup>
	Снижение	6,5±4,5	11,8±8,1	45,7±8,5* <sup>1</sup>
	Норма	45,2±9,1	41,2±12,3	34,3±8,1
Глюкагон	Повышение	50,0±10,9	7,7±7,7	19,2±7,9* <sup>1</sup>
	Снижение	4,5±4,5 <sup>#</sup>	0	42,3±9,9* <sup>1</sup> * <sup>2</sup>
	Норма	45,5±10,9	92,3±7,7 <sup>#</sup>	38,5±9,7* <sup>1</sup> * <sup>2</sup>
Инсулин	Повышение	38,1±10,1	15,4±10,4	50,0±10,0* <sup>2</sup>
	Снижение	28,6±10,1	23,1±12,2	30,8±9,2
	Норма	33,3±10,5	61,5±14,0*	19,3±7,9* <sup>2</sup>

Примечание. \*  $p < 0,05$ ; #  $p < 0,001$  при внутригрупповом сравнении; \*<sup>1</sup>  $p < 0,05$  при сравнении с 1-й группой; \*<sup>2</sup>  $p < 0,05$  при сравнении со 2-й группой.

немия наиболее часто регистрировалась у детей группы сравнения, что можно объяснить доминированием у большинства из них ваготонии. В 1-й и 2-й группах преобладали больные с нормальным и сниженным уровнями инсулина, что характерно для симпатикотонической направленности вегетативных реакций организма.

Поскольку важное значение в кетогенезе имеет нарушение липидного обмена, изучено содержание в сыворотке крови НЭЖК и установлено, что повышение их уровня имеется у 100 % больных 1-й группы, у 66,7 % больных 2-й группы и у 45,5 % 3-й группы. Это подтверждает наличие нарушения  $\beta$ -окисления НЭЖК у пациентов с АС.

На основании данных исследования можно предположить, что в результате гормональных адаптивных реакций на активацию симпатического звена ВНС у детей с АС стимулируется гиперкатехоламинемия, которая активирует протеолиз, липолиз, гликогенолиз, глюконеогенез (рисунок). В результате повышается уровень НЭЖК в крови, которые вступают в реакцию  $\beta$ -окисления с образованием ацетил-КоА. Последний при дефиците углеводов (абсолютном или относительном) не может вступить в каскад реакций цикла трикарбоновых

кислот, и остается один путь утилизации — кетогенез.

#### Выводы

1. У всех обследованных детей всех групп установлены нарушения функционального состояния вегетативной нервной системы различной степени выраженности.

2. У большинства пациентов с ацетонемическим кризом и у детей, склонных к развитию ацетонемического синдрома, имеется нарушение вегетативного гомеостаза по симпатикотоническому типу.

3. Активация симпатического отдела вегетативной нервной системы приводит к каскаду биохимических реакций с повышением уровня контринсуляров (адреналина, норадреналина, кортизола, глюкагона), активаций липолиза, гликогенолиза, протеолиза и глюконеогенеза, обуславливающих развитие кетогенеза.

4. Результаты исследований обосновывают включение в комплексную терапию больных с ацетонемическим синдромом немедикаментозных и медикаментозных средств, направленных на коррекцию нарушений вегетативного гомеостаза.

**Перспективы дальнейших исследований.** Изучение вегетативного гомеостаза,



Патогенез розвитку ацетонемического криза

гормонально-субстратних взаємотно- шень у больних с ацетонемическим синд- ромом является перспективним, поскольку позволяет уточнить ведущие патогенетиче- ские механизмы развития ацетонемиче-

ского синдрома у детей, что очень важно для более детального понимания патогенеза ацетонемических кризов и совершенст- вования терапии как в период ацетонемического криза, так и в межприступном периоде.

### Литература

1. Казак С. С. Ацетонемічний синдром у дітей / С. С. Казак, Г. В. Бекетова // Нова медицина. — 2003. — № 2. — С. 58–61.
2. Курило Л. В. Первичный ацетонемический синдром у детей / Л. В. Курило // Medicus Amicus. — 2002. — № 6. — С. 7.
3. Квашнина Л. В. Функціональний стан підшлункової залози при ацетонемічному синдромі у дітей / Л. В. Квашнина, Н. Б. Євграфова // ПАГ. — 2004. — № 1. — С. 81–82.
4. Квашнина Л. В. Нейроартритическая аномалия конституции, нарушения пуринового обмена и ацетонемический синдром у детей / Л. В. Квашнина, Н. Б. Євграфова // Доктор. — 2003. — № 3. — С. 79–82.
5. Сапа Ю. С. Синдром циклической рвоты у детей: «terra incognita», или Золушка отечественной педиатрии / Ю. С. Сапа // Medicus Amicus. — 2006. — № 2. — С. 6–7.
6. Dover R. Cyclic vomiting syndrome / R. Dover // Practice Nurse. — 2000. — V. 20 (10). — P. 592–596.
7. Аномалії конституції і ацетонемічний синдром у дітей / Т. І. Лутай, І. М. Нечиталюк, О. П. Братусь [та ін.] // Практика і досвід. — 2006. — № 2. — С. 31–35.
8. Петрова С. Г. Ацетонемічне блювання у дітей / С. Г. Петрова // Український медичний альманах. — 1998. — Т. 1, № 4. — С. 105–107.
9. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / под ред. А. М. Вейна. — М. : Мед. информ. агентство, 1998. — 752 с.
10. Белоконь Н. А. Болезни сердца и сосудов у детей : в 2 т. / Н. А. Белоконь, М. Б. Кубергер. — М. : Медицина, 1987. — Т. 1. — 1987. — 448 с.
11. Царегородцева Л. В. Дискуссионные вопросы синдрома вегетативной дистонии у детей / Л. В. Царегородцева // Педиатрия. — 2003. — № 2. — С. 103–105.

**О.В. Осипенко, О.В. Николаева, М.М. Єрмолаєв, І.В. Нікітіна**

### СТАН ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ДІТЕЙ З АЦЕТОНЕМІЧНИМ СИНДРОМОМ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ

Обстежено 108 дітей 2–16 років з патологією органів травлення. Пацієнти розподілені на три групи: з ацетонемічним синдромом, з ацетонемічним синдромом в анамнезі й без кетонурії. Встановлено порушення вегетативного гомеостазу за симпатикотонічним типом у пацієнтів як в аце-

тонемічному кризі, так і у міжприступном періоді. Симпатикотонія призводить до підвищення рівня адреналіну, норадреналіну, кортизолу, глюкагону, активації ліполізу, глікогенолізу, протеолізу і глюконеогенезу, що зумовлює розвиток кетогенезу. Результати досліджень обґрунтовують включення заходів, спрямованих на корекцію порушень вегетативного гомеостазу.

**Ключові слова:** ацетонемічний синдром, вегетативна нервова система, діти.

*E.V. Osypenko, O.V. Nikolaeva, M.M. Ermolayev, I.V. Nikitina*

**VEGETATIVE HOMEOSTASIS STATUS IN CHILDREN WITH ACETONEMIC SYNDROME AND CHRONIC PATHOLOGY OF DIGESTIVE SYSTEM**

The study are involved 108 children 2–16 years with the pathology of the digestive tract. Patients are divided into 3 groups: with acetonemic syndrome, with a history of acetonemic syndrome and without ketonuria. The disorder of the vegetative homeostasis in sympathicotonic type was established in patients with acetonemic crisis and in the interattack period. Sympathicotonia leads to increase of adrenaline, noradrenaline, cortisol, glucagon, activation of lipolysis, glycogenolysis, proteolysis, gluconeogenesis and develop of ketogenesis. Results of study are inclusion of drugs for correction of disorders of vegetative homeostasis.

**Key words:** acetonemic syndrome, vegetative nervous system, children.

*Поступила 24.12.09*

*Н.І. Макєєва, Г.С. Сенаторова, М.О. Гончарь, М.А. Лісова*

## УЛЬТРАЗВУКОВА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ РЕНАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ НИРОК

*Харківський національний медичний університет*

Проведено ультразвукове доплерографічне дослідження ренальної гемодинаміки у 58 дітей з хронічним захворюванням нирок I–V стадій. Визначено порушення ниркової гемодинаміки, типові на кожній стадії патологічного процесу. Верифіковані 5 типів порушень ниркової гемодинаміки у дітей з хронічним захворюванням нирок можуть використовуватися в діагностиці стадійності процесу і оцінці його тяжкості, моделюванні провідного механізму прогресування, прогнозуванні подальшого перебігу.

**Ключові слова:** зміни ренальної гемодинаміки, хронічне захворювання нирок, діти.

В літературі останніх років суттєво зростає цікавість до проблем хронічного захворювання нирок (ХЗН) у дітей [1, 2]. Це має підґрунтя та пов'язано з тим, що останніми роками в цілому по Україні спостерігається невпинне зростання частоти і розповсюдженості захворювань нирок серед дітей, а хронічна ниркова недостатність як вихід ХЗН продовжує залишатися однією з вагомих причин ранньої інвалідизації і смертності не тільки серед дорослих пацієнтів, а й серед дітей [3]. У прогресуванні ХЗН істотну роль відводять порушенням ниркового кровообігу, які з'являються раніше зниження інших функцій нирок та, у певному сенсі, визначають прогноз подальшого розвитку [4]. Важливу роль в оцінці стану ренальної гемодинаміки (РГ) у дітей надають ультразвуковій доплерографії [5]. Але якщо особливості РГ при окремих нозологічних формах ниркової патології відносно вивчені, то дослідження ренального кровотоку і розробка гемодинамічних доплерографічних паттернів різних стадій хронічного захворювання нирок у дітей залишаються вельми актуальними.

Мета — вивчити особливості ренального кровотоку і розробити гемодинамічні доплерографічні паттерни різних стадій ХЗН у дітей.

**Матеріал і методи.** Обстежено 58 дітей з ХЗН I–V стадій віком від 8 до 16 років (37 хлопчиків, 21 дівчинка). Комплексна оцінка стану пацієнта передбачала повне фізикальне обстеження, комплекс лабораторно-інструментального дослідження для ве-

рифікації діагнозу і оцінки функціонального стану нирок. В основі ХЗН лежали такі нозологічні форми: вроджена аномалія органів сечовивідних шляхів (ВАОСВШ), ускладнена пієлонефритом, хронічний гломерулонефрит, спадковий нефрит (синдром Альпорта). ХЗН діагностували, спираючись на критерії, що рекомендовані НКФ — К/DOQI [6], R. J. Hogg зі співавт. [7] у відповідності до класифікації хвороб нирок у дітей, прийнятої на II з'їзді нефрологів України (Харків, 2005) [8]. В залежності від стадії ХЗН обстежені були розподілені на групи: 1-ша — 16 дітей з ХЗН I стадії, 2-га — 19 пацієнтів з ХЗН II стадії, 3-тя — 12 хворих на ХЗН III стадії, 4-та — 11 хворих на ХЗН IV–V стадій. Допплерографію судин нирок з метою оцінки стану регіонарної РГ проводили на ультразвуковому апараті «AU 3 Partner» фірми «Esaote Biomedica» (Італія) за загальноприйнятою методикою. В режимі імпульснохвильової доплерографії проводили послідовну локацію ниркових артерій в ділянці воріт нирок, а також сегментарних і інтерлобарних артерій. В якості числових характеристик артеріального ренального кровотоку використовували найбільш поширені і значущі параметри, а саме: максимальну швидкість кровотоку в систолу ( $V_{max}$ , м/с), мінімальну швидкість кровотоку в діастолу ( $V_{min}$ , м/с), усереднену за часом максимальну швидкість кровотоку впродовж усього серцевого циклу ( $V_{mean}$ , м/с). За зазначеними параметрами обчислювали відносні показники: систоло-діастолічне відношення (S/D), пульсаційний індекс (PI), індекс

резистентності (RI). Обчислювання проводили автоматично під час обробки доплерівських кривих. В якості нормативних показників були обрані дані О.Б. Ольхової зі співавт. і Ю.І. Шарковської [9, 10].

Отримані дані статистично обробляли. В залежності від обраної статистичної моделі застосовували як параметричні, так і непараметричні методи для перевірки висунутих у роботі гіпотез. В якості характеристики групи для ознак з розподілом, відповідним до закону Гаусса, визначали середнє арифметичне значення ( $\bar{X}$ ), його статистичну похибку ( $S_x$ ), стандартне відхилення (S). Для вибірок з розподілом, відмінним від нормального, визначали медіану (Me) і інтерквартильний розмах (Lq — нижній квартиль; Uq — верхній квартиль). Для порівняння двох вибірок використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні, двох вибіркових часток — F-критерій. Статистично значущими вважалися відмінності, якщо  $p < 0,05$ . Для наочності відмінностей показників РГ при порівнянні з відповідними нормативними параметрами використовували Z-оцінки. Z-оцінкою була міра відхилення від середнього арифметичного значення нормативного показника для цієї вікової групи, що виражалася в одиницях стандартного відхилення цього ж ряду або за формулою

$$Z = (X - \bar{X}_N) / S_N,$$

де X — величина отриманого показника у обстеженої дитини;  $\bar{X}_N$  — середнє арифме-

тичне значення відповідного нормативного показника;  $S_N$  — стандартне відхилення середнього арифметичного значення відповідного нормативного показника.

**Результати та їх обговорення.** Середній вік обстежених становив ( $13,8 \pm 2,7$ ) року, за статтю переважали хлопчики ( $63,8 \pm 6,4$ ) % ( $F=9,06$ ;  $p < 0,01$ ), за нозологічною структурою — діти з ВАОСВШ — ( $70,7 \pm 6,0$ ) % ( $F=21,1$ ;  $p < 0,001$ ). Результати дослідження кровотоку в нирковій артерії представлені в табл. 1.

В нашому дослідженні доплерограма ниркових судин у дітей 1-ї групи при порівнянні з показниками контрольної групи характеризується статистично значущим зростанням  $V_{max}$  і S/D, PI, RI при відсутності відмінності рівня  $V_{min}$  (табл. 1, 2). У пацієнтів 2-ї групи нормалізується рівень максимальної швидкості кровотоку в систолу, залишаються вірогідно високими S/D, PI, RI при реєстрації зниження нижче нормативних показників мінімальної швидкості кровотоку в діастолу. Нирковий гемодинамічний паттерн обстежених з 3-ї групи (ХЗН III стадії) фіксує погіршення швидкісних показників у вигляді вірогідного зниження як  $V_{max}$ , так і  $V_{min}$ , відповідної нормалізації S/D при все ж високих рівнях показників судинного опору. У хворих з ХЗН IV–V стадій визначено зниження всіх гемодинамічних показників (табл. 1, 2).

Більш детальний внутрішньо- і міжгруповий аналіз гемодинамічних порушень у

Таблиця 1. Статистичні характеристики Z-оцінок доплерографічних показників ниркової артерії у дітей з ХЗН різної стадії

Група хворих на ХЗН	$V_{max}$	$V_{min}$	S/D
	Me (Lq; Uq)	Me (Lq; Uq)	Me (Lq; Uq)
1-ша (n=16)	2,20 (0,07; 4,13)*	0,18 (-0,86; 1,07)	3,27 (0,59; 4,84)*
2-га (n=19)	-0,18 (-0,72; 0,54)	-1,46 (-1,71; -0,86)*	2,40 (2,13; 3,33)*
3-тя (n=12)	-1,20 (-1,36; -1,12)	-1,78 (-2,06; -1,41)*	0,99 (0,02; 1,67)
4-та (n=11)	-2,50 (-4,53; -1,12)*	-2,06 (-3,85; -0,65)*	-0,77 (-1,15; -0,60)

Примітка. Тут і в табл. 2: \* статистично значуща відмінність від нормативних показників —  $p < 0,05$ .

Таблиця 2. Статистичні характеристики Z-оцінок доплерографічних показників резистивності ниркової артерії у дітей з ХЗН

Група хворих на ХЗН	PI	RI
	Me (Lq; Uq)	Me (Lq; Uq)
1-ша (n=16)	2,10 (0,63; 4,69)*	1,75 (0,87; 2,12)*
2-га (n=19)	2,10 (1,39; 2,57)*	1,63 (1,13; 2,63)*
3-тя (n=12)	1,45 (0,98; 1,75)*	1,22 (0,81; 1,62)*
4-та (n=11)	-1,39 (-7,07; 0,45)*	-3,32 (-7,02; 0,50)*

обстежених дозволив визначити 5 паттернів ренального кровообігу. Частота зустрічальності різних типів порушення РГ у обстежених дітей з ХЗН зображена на рис. 1.

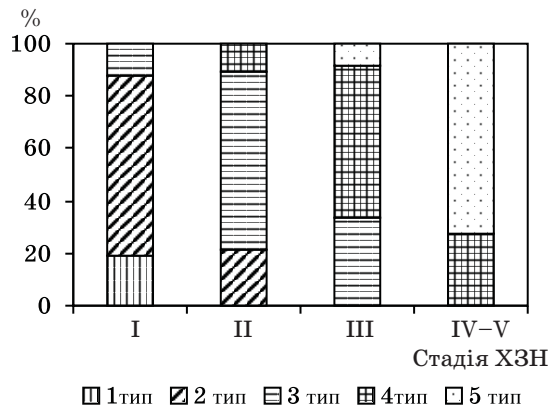


Рис. 1. Частота зустрічальності різних типів порушення ренальної гемодинаміки у обстежених дітей з ХЗН

При 1-му типі порушення РГ спостерігається зростання швидкісних показників кровотоку в нирці ( $V_{max}$ ,  $V_{min}$ ) при наявності тенденції до зростання показників судинного опору (рис. 2, а). Зазначений паттерн, що можна назвати типом початкових змін, був зафіксований у 3 дітей 1-ї групи з нетри-

валім стажем захворювання і свідчив про включення компенсаторних механізмів, спрямованих на збереження достатньої фільтрації. Нирка має унікальну здатність до саморегуляції ниркового кровотоку і клубочкової фільтрації — збільшення перфузійного тиску супроводжується еквівалентним зростанням судинного опору. Згідно з міогенною гіпотезою саморегуляції ниркового кровотоку при підвищенні тиску в аферентній артеріолі розтягуються її гладеньком'язові волокна, що збільшує їхній тонус, зростає напруга, судини звужуються і підвищується опір току крові [4]. Цей механізм на деякий час запобігає зростанню внутрішньоклубочкової гіпертензії.

При тривалій підтримці високого гідростатичного тиску в клубочках і судинах, чому сприяє проградієнтно прогресуюча патологія нирок, виснажуються компенсаторні механізми, і гіпертрофована стінка судин розтягується. Збільшення площі поперечного перерізу аферентної судини призводить до суттєвого зростання внутрішньоклубочкової гіпертензії [11]. Вочевидь, зазначені механізми лежать в основі формування 2-го типу патології РГ — вазоконстрикторного (рис. 2, б). Саме цей паттерн був най-

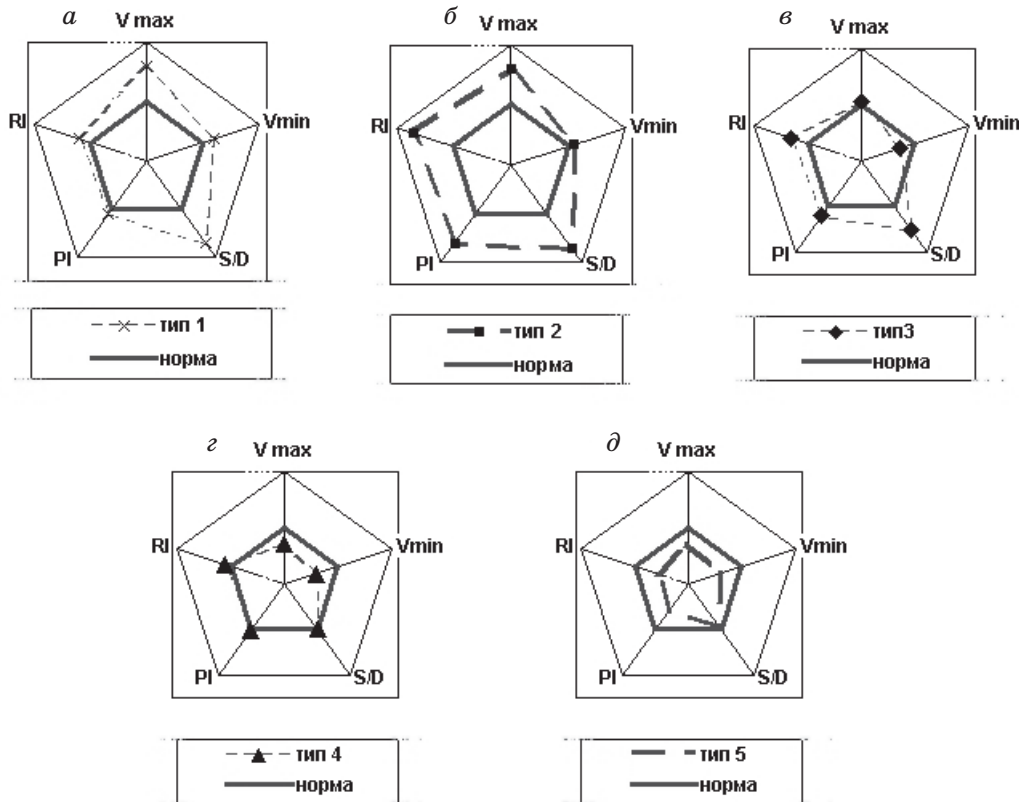


Рис. 2. Основні гемодинамічні паттерни порушень ниркової гемодинаміки у дітей з ХЗН: а — тип 1, б — тип 2, в — тип 3, г — тип 4, д — тип 5

більш характерним для дітей з ХЗН I стадії та відображався в статистично значущому підвищенні S/D за рахунок суттєвого зростання  $V_{\max}$  при псевдонормальній  $V_{\min}$ , зростанні індексів судинного опору. Не виключено, що механізм підвищення індексів резистентності пов'язаний також зі зростанням екстравазального тиску паренхіми, об'єм якої збільшується завдяки експансії екстрацелюлярного матриксу [12].

Наступний 3-й тип порушеної РГ — виснаження компенсації (рис. 2, в) — зареєстрований у 2 дітей з ХЗН I стадії, у переважної більшості ( $p < 0,01$ ) пацієнтів з ХЗН II стадії і у 3 хворих з ХЗН III стадії. В даному випадку реєструється статистично значуще зниження діастолічної швидкості кровотоку при збереженні високих індексів судинного опору. Підґрунтям для зазначених гемодинамічних зсувів є як екстравазальні фактори, пов'язані з ураженням паренхіми, так і структурні зміни судинної стінки артерій і магістральних судин [4].

Тривала вазоконстрикція призводить до того, що в опріч міогенного механізму саморегуляції ниркового кровотоку починає працювати додатковий — шунт між аферентними і еферентними судинами [13]. Використовування цього шляху супроводжується зниженням гідростатичного тиску в клубочках, але водночас ішемією клубочка і його склерозуванням. За даними [10, 11], на доплерограмі феномен артеріовенозного шунтування крові проявляється зниженням гемодинамічних індексів, а в нашому дослідженні — їх псевдонормалізацією. На цьому етапі можна виділити 4-й тип порушень РГ — тип прогресування, основними компонентами якого ми вважали статистично значуще зниження швидкісних показників при збережених в межах вікових нормативних індексів резистентності (рис. 2, г). Така «нормалізація» гемодинамічних індексів на тлі суттєвих паренхіматозних змін, вочевидь, ілюструє тезу, що величина означених індексів формується

як під впливом процесів, що підвищують периферичний опір, так і під дією механізму артеріовенозного шунтування, яке знижує опір кровотоку [14]. Цей тип порушень був провідним для дітей з ХЗН III стадії. З цього етапу патологія вступає в якісно нову швидкопрогресуючу незворотню стадію.

Спостерігаючи за наступною динамікою показників, ми визначили 5-й тип порушень РГ — термінальних змін, що є закономірним виходом попереднього. При ньому спостерігається подальше зниження швидкісних показників з різким падінням опору на рівні магістральної артерії (рис. 2, д). Цей паттерн ілюструє тяжку гломерулопатію з нефросклерозом. Такий тип РГ був характерним для дітей з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності.

### Висновки

1. Проведене дослідження ниркової гемодинаміки продемонструвало суттєві можливості доплерографії при спостереженні хворих з хронічним захворюванням нирок під час прогресування в бік хронічної ниркової недостатності.

2. Верифікація зазначених 5 типів порушень ниркової гемодинаміки у дітей з хронічним захворюванням нирок (початкових змін, вазоконстрикції, виснаження компенсації, прогресування, термінальних змін) допоможе в діагностиці стадійності процесу і оцінці його тяжкості, моделюванні провідного механізму прогресування, прогнозуванні подальшого перебігу.

**Перспективи подальших розробок.** Наявність різних типів порушень ренальної гемодинаміки у дітей з хронічним захворюванням нирок під час прогресування в бік хронічної ниркової недостатності зумовлює необхідність подальшого вивчення трансформації цих змін, а також співставлення виявлених змін з відхиленнями центральної гемодинаміки, функціональним станом нирок, рівнем біохімічних маркерів прогресування патології.

### Література

1. *Игнатова М. С.* Патология органов мочевой системы у детей / М. С. Игнатова // Нефрология и диализ. — 2004. — Т. 6, № 4. — С. 127–132.
2. *Іванов Д. Д.* Вибрані питання з нефрології / Д. Д. Іванов. — К.: Ходак, 2003. — 140 с.
3. Здобутки українських учених на ниві практичної нефрології: підсумки роботи / Л. А. Пиріг, О. І. Дядик, М. О. Колесник [та ін.] // Здоров'я України. — 2009. — № 17. — С. 3.
4. *Ремузи Д.* Патофизиология прогрессирующих нефропатий (обзор) / Д. Ремузи, Т. Бертани // Международный медицинский журнал. — 2000. — № 2. — С. 78–85.
5. *Patriquin H. B.* Doppler examination of the kidney in infants and childrens / H. B. Patriquin // Urol. Radiol. — 1991. — V. 12. — P. 220–227.

6. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* — 2002. — V. 39 (1). — P. 17–31.
7. Hogg R. J. Chronic kidney disease / R. J. Hogg, S. Furth, K. V. Lemeley // *Pediatrics.* — 2003. — V. 111 (6). — P. 1416–1421.
8. Резолюція 2-го з'їзду нефрологів України, Харків, 24 вересня 2005 року // *Український журнал нефрології і діалізу.* — 2005. — № 4 (7). — С. 2–6.
9. Ольхова Е. Б. Эхографическая оценка ренальной гемодинамики у детей разного возраста / Е. Б. Ольхова, С. А. Зарубина, В. А. Быковский // *Лучевая диагностика.* — 2002. — № 3. — С. 212–218.
10. Шарковська Ю. І. Стан центральної та ниркової гемодинаміки у дітей, хворих на гострий і хронічний пієлонефрит : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.10 / Ю. І. Шарковська. — Харків, 2008. — 24 с.
11. Blood pressure and total peripheral resistance in children with chronic kidney disease / M. M. Mit-snefes, T. Knilans, W. Mays [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2005. — V. 20. — P. 803–806.
12. Дедов И. И. Диабетическая нефропатия / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. — М. : Универсум Паблишинг, 2000. — 240 с.
13. Возможности ультразвукового метода исследования в выявлении диабетического поражения почек у детей и подростков / М. В. Пермитина, Ю. В. Белоусов, В. А. Воробьева [и др.] // *Российский ультразвуковой журнал «Эхография».* — 2003. — Т. 4, № 2. — С. 159–164.
14. Ueda H. Abnormalities in renal hemodynamics / H. Ueda, E. Ishimura // *Nippon Rinsho.* — 2008. — V. 66 (9). — P. 1689–1695.

*Н.И. Макеева, А.С. Сенаторова, М.А. Гончарь, М.А. Лесовая*

#### УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ РЕНАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ПОЧЕК

Проведено ультразвуковое доплерографическое исследование ренальной гемодинамики у 58 детей с хроническим заболеванием почек I–V стадий. Определены нарушения почечной гемодинамики, типичные для каждой стадии патологического процесса. Верифицированные 5 типов нарушений почечной гемодинамики у детей с хроническим заболеванием почек могут использоваться в диагностике стадийности процесса, оценке тяжести, моделировании ведущего механизма прогрессирования, прогнозирования дальнейшего течения.

*Ключевые слова:* изменения ренальной гемодинамики, хроническое заболевание почек, дети.

*N.I. Makieieva, G.S. Senatorova, M.A. Gonchar, M.A. Lisova*

#### ULTRASOUND RENAL HEMODYNAMICS STATE IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

58 children with chronic kidney disease I–V stages were examined. Renal hemodynamics was investigated with Doppler ultrasound examination. The typical renal hemodynamic disorders for every pathologic stage were determined. Determined 5 types of renal hemodynamics changes can help for stage diagnostics, severity evaluation, basic progress mechanism determination, prognosis.

*Key words:* renal hemodynamics changes, chronic kidney disease, children.

*Поступила 17.12.09*

## НЕОНАТОЛОГІЯ

*М.С. Мирошниченко*ОСЛОЖНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ,  
ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ МАТЕРИ КАК ФАКТОРЫ,  
СПОСОБСТВУЮЩИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЮ СИНДРОМА  
ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ*Харьковский национальный медицинский университет*

Изучена распространенность синдрома ЗВУР по Харьковской области за период с 2005 по 2008 год, выявлено влияние факторов (осложнения беременности, родов, экстрагениральная патология матери), способствующих возникновению ЗВУР.

**Ключевые слова:** синдром задержки внутриутробного развития, плод, дети.

Здоровье будущего ребенка зависит от многих факторов: наследственности, состояния здоровья родителей, особенностей течения беременности и родов у матери, факторов окружающей среды.

Одним из типичных проявлений антенатальной патологии является задержка внутриутробного развития (ЗВУР), характеризующаяся изменением массоростовых параметров плода по сравнению с нормативными данными и представляющая собой результат сложной поликаузальной реакции плода и плаценты, возникающий при самых различных патологических состояниях материнского организма. Этот синдром оказывает существенное влияние не только на внутриутробное состояние плода, но и на последующее развитие ребенка и становление жизненных функций организма [1, 2].

Целью данного исследования явилось изучение взаимосвязи осложнений беременности, родов, экстрагениральная патологии матери и синдрома ЗВУР.

**Материал и методы.** Проведен анализ регистрационных талонов случаев детской смертности до 1 года жизни (880 случаев) и мертворождения (663 случая) по Харьковской области за период с 1 января 2005 г. по 31 декабря 2008 г. В ходе работы были выделены следующие группы: в группу сравнения отнесены дети, массоростовые показатели которых соответствуют сроку гестации; дети со ЗВУР разделены на два варианта: симметричный (сЗВУР) — 114 случаев и асимметричный (асЗВУР) — 143 случая.

Для диагностики ЗВУР использовали перцентильные таблицы, приведенные в приказе МОЗ Украины от 29.08.06 № 584 «Про затвердження протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні» [3].

**Результаты.** Установлено, что частота синдрома ЗВУР среди всех регистрационных талонов погибших детей по Харьковской области составила 257 случаев, (16,7±0,95) %, и существенных колебаний за 2005–2008 гг. нами не выявлено: 2005 год — 57 случаев, (16,4±1,98) %; 2006 год — 54 случая, (17,0±2,1) %; 2007 год — 75 случаев, (17,3±1,8) %; 2008 год — 71 случай, (16,0±1,7) %. Достоверной разницы в частоте встречаемости ЗВУР как среди мертворожденных [117 случаев, (17,6±1,5) %], так и среди детей, умерших в течение 1 года жизни [140 случаев, (15,9±1,2) %], не выявлено.

При изучении распространенности осложнений у женщин во время течения беременности среди случаев мертворождения детей отмечается достоверно большая частота встречаемости осложнений во время беременности плодов со ЗВУР по сравнению с группой сравнения: в группе сравнения осложнения во время беременности диагностированы у 343 женщин, (62,8±2,1) %, при сЗВУР — у 45, (88,2±4,5) % ( $p < 0,001$ ), при асЗВУР — у 61, (92,4±3,3) % ( $p < 0,001$ ). Анализ осложнений беременности у женщин, дети которых родились мертвыми или умерли в течение первого года жизни, по нозологическим единицам представлен в табл. 1.

Таблица 1. Количество мертворожденных и умерших в течение одного года жизни в зависимости от осложненной беременности матери

Осложнение	Группа сравнения		сЗВУР		асЗВУР	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Мертворожденные</i>						
Фетоплацентарная недостаточность	350	45,9±1,8	45	50,0±5,3*	61	49,6±4,5*
Угроза прерывания беременности	95	12,5±1,2	12	13,3±3,6*	16	13,0±3,0*
Преэклампсия	69	9,1±1,0	10	11,1±3,3*	12	9,8±2,7*
Материнско-плодовая инфекция	66	8,6±1,0	7	7,8±2,8*	11	8,9±2,6*
Анемия	69	9,1±1,0	6	6,7±2,6*	8	6,5±2,2*
Многоводие	46	6,1±0,9	6	6,7±2,5*	8	6,5±2,2*
Истмико-цервикальная недостаточность	18	2,4±0,6	—	—	—	—
Маловодие	16	2,1±0,5	2	2,2±1,5*	4	3,3±1,6*
Иммуноконфликт	16	2,1±0,5	—	—	3	2,4±1,4*
Гестационный пиелонефрит	16	2,1±0,5	2	2,2±1,5*	—	—
<i>Умершие в течение года</i>						
Угроза прерывания беременности	170	24,6±1,6	16	26,2±5,6*	17	25,0±5,3*
Фетоплацентарная недостаточность	145	21,0±1,5	14	23,0±5,4*	15	22,0±5,0*
Материнско-плодовая инфекция	118	17,1±1,4	11	18,0±4,9*	12	17,6±4,6*
Анемия	65	9,4±1,1	4	6,6±3,2*	8	11,8±3,9*
Преэклампсия	54	7,8±1,0	5	8,2±3,5*	6	8,8±3,4*
Маловодие	40	5,8±0,9	4	6,6±3,2*	5	7,4±3,2*
Многоводие	39	5,6±0,9	6	9,8±3,8*	4	5,9±2,9*
Гестационный пиелонефрит	27	3,9±0,7	1	1,6±1,6*	—	—
Иммуноконфликт	14	2,1±0,5	—	—	—	—
Истмико-цервикальная недостаточность	12	1,7±0,5	—	—	—	—
Эклампсия	7	1,0±0,4	—	—	1	1,5±1,5*

Примечание. \*  $p > 0,05$ ; достоверно по сравнению с группой сравнения. Здесь и в табл. 2.

Среди случаев смерти детей в течение первого года жизни отмечено также достоверное преобладание частоты осложнений беременности у матерей детей со ЗВУР над таковой в группе сравнения: в группе сравнения осложнения во время течения беременности выявлены у 273 женщин, (36,9±1,8)%, в группе детей с сЗВУР — у 36, (57,1±6,2)% ( $p < 0,01$ ), при асЗВУР — у 43, (55,8±5,7)% ( $p < 0,01$ ).

У женщин, родивших детей со ЗВУР, отмечаются чаще еще и осложнения в родах. Среди случаев мертворождения отмечается достоверное преобладание осложненных родов у матерей при ЗВУР плода над таковым в группе сравнения: в группе сравнения осложненные роды были у 173 женщин, (31,7±2,0)%, при сЗВУР — у 31, (60,8±6,8)% ( $p < 0,001$ ), при асЗВУР — у 30,

(45,5±6,1)% ( $p < 0,05$ ). Среди случаев смерти детей в течение первого года жизни установлена достоверно большая частота осложненных родов у женщин со ЗВУР детей; в группе сравнения осложненные роды были у 204 женщин, (27,6±1,6)%, при сЗВУР — у 26, (41,3±6,2)% ( $p < 0,05$ ), при асЗВУР — у 42, (54,4±5,7)% ( $p < 0,001$ ).

При изучении осложнений во время течения беременности установлено, что достоверно чаще данные осложнения возникают у женщин, дети которых родились мертвыми со ЗВУР по сравнению с детьми со ЗВУР, погибшими в течение первого года жизни. Так, выявляется достоверная разница ( $p < 0,001$ ) между частотой встречаемости осложнений во время беременности среди мертворожденных детей с сЗВУР — 45 случаев, (88,2±4,5)%, и детей с сЗВУР, умерших в течение

первого года жизни, — 36 случаев, (57,1±6,2) %; среди мертворожденных детей с асЗВУР — 61 случай, (92,4±3,3) %, и детей с сЗВУР, умерших в течение первого года жизни, — 43 случая, (55,8±5,7) %.

Выявлено достоверное преобладание (p<0,05) частоты осложнений в родах среди случаев мертворождения при сЗВУР — 31 случай, (60,8±6,8) %, по сравнению с детьми с сЗВУР, умершими в течение первого года жизни, — 26, (41,3±6,2) %. Достоверной разницы (p>0,05) в частоте осложнений в родах среди случаев мертворожденных плодов

с асЗВУР — 30 случаев, (45,5±6,1) %, и живорожденных с асЗВУР, умерших в течение первого года жизни, — 42, (54,4±5,7) %, нет.

При изучении распространенности экстрагенитальной патологии матерей среди случаев мертворожденных детей установлено отсутствие достоверной разницы в частоте встречаемости данной патологии среди исследуемых групп: в группе сравнения данная патология выявлена у 242 женщин, (44,3±2,1) %, при сЗВУР — у 27, (53,0±7,0) % (p>0,05), при асЗВУР — у 34, (51,5±6,2) % (p>0,05), табл. 2.

Таблица 2. Количество мертворожденных и умерших в течение одного года жизни в зависимости от экстрагенитальной патологии матерей

Патология	Группа сравнения		сЗВУР		асЗВУР	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Мертворожденные</i>						
Патология ССС	74	21,8±2,2	13	34,2±7,7*	13	24,5±5,9*
Эндокринная патология	54	15,9±2,0	9	23,7±6,9*	12	22,6±5,7*
Болезни женской половой системы	34	9,9±1,6	4	10,5±5,0*	11	20,8±5,6*
Болезни крови	37	10,9±1,7	3	7,9±4,4*	1	1,9±1,9*
Болезни почек	33	9,7±1,6	3	7,9±4,4*	3	5,7±3,2*
Инфекционная патология	28	8,4±1,5	1	2,6±2,6*	5	9,4±4,0*
Болезни глаз и ЛОР патология	23	6,8±1,4	3	7,9±4,4*	2	3,7±2,6*
Болезни ЖКТ	16	4,8±1,2	2	5,3±3,6*	—	—
Болезни ЦНС	16	4,7±1,1	—	—	3	5,7±3,2*
Болезни органов дыхания	10	2,9±0,9	—	—	1	1,9±1,9*
Вредные привычки	8	2,4±0,8	—	—	1	1,9±1,9*
Болезни печени, желчного пузыря и поджелудочной железы	6	1,8±0,7	—	—	1	1,9±1,9*
<i>Умершие в течение года</i>						
Эндокринная патология	57	15,2±1,9	9	23,0±6,7*	7	15,6±5,4*
Патология ССС	63	16,8±1,9	5	12,8±5,3*	4	8,9±4,2*
Болезни женской половой системы	51	13,6±1,8	6	14,0±5,6*	6	13,3±5,1*
Болезни почек	48	12,8±1,7	5	13,3±5,4*	8	17,9±5,7*
Инфекционная патология	53	14,2±1,8	3	7,7±4,3*	6	13,3±5,1*
Болезни крови	35	9,4±1,5	4	10,6±4,9*	5	11,1±4,7*
Болезни глаз и ЛОР патология	17	4,5±1,1	2	5,1±3,5*	3	6,7±3,7*
Болезни ЦНС	14	3,7±1,0	—	—	2	4,4±3,1*
Болезни печени, желчного пузыря и поджелудочной железы	9	2,5±0,8	1	2,6±2,5*	—	—
Болезни кожи и опорно-двигательного аппарата	9	2,5±0,8	—	—	—	—
Болезни органов дыхания	8	2,1±0,7	2	5,7±3,7*	1	2,2±2,2*
Болезни ЖКТ	7	1,9±0,7	1	2,6±2,5*	1	2,2±2,2*
Вредные привычки	3	0,8±0,5	1	2,6±2,5*	2	4,4±3,1*

Достоверной разницы в частоте встречаемости экстрагенитальной патологии среди случаев смерти детей в течение 1 года жизни нет: в группе сравнения данная патология была выявлена у 272 женщин,  $(36,7 \pm 1,8) \%$ , при сЗВУР — у 27,  $(42,9 \pm 6,2) \%$  ( $p > 0,05$ ), при асЗВУР — у 34,  $(44,2 \pm 5,7) \%$  ( $p > 0,05$ ).

**Обсуждение результатов.** В ходе анализа регистрационных талонов по Харьковской области за период с 2005 по 2008 год установлено, что частота встречаемости синдрома ЗВУР составляет 16,7 % и не имеет тенденции к снижению или росту. Полученные нами данные противоречат данным [4, 5], где указывается, что частота встречаемости синдрома ЗВУР увеличивается с каждым годом. На наш взгляд, стабильность данного статистического показателя объясняется, с одной стороны, управляемыми причинами, за счет которых не происходит увеличения показателя: вклад акушерской службы в планирование семьи, мониторинг беременности, работа законодательного комплекса в отношении женщин-матерей, с другой стороны, неуправляемыми причинами, которые не позволяют снизить данный показатель: социальными условиями, низким здоровьем матери и отца [6].

Многие ученые в развитии синдрома ЗВУР выделяют материнские, плацентарные и плодовые факторы, среди которых удельный вес первых двух факторов преобладает и составляет по данным разных авторов 86–94 % [7, 8].

Полученные нами данные о высокой частоте встречаемости осложнений как во время течения беременности, так и в родах у женщин, дети которых со ЗВУР, совпадают с данными [2]. В нашем исследовании из осложнений беременности на первом месте находится фетоплацентарная недостаточность, при которой за счет сосудистых изменений происходит нарушение транспорта питательных веществ (липидов, углеводов, белков и др.) и, как следствие этого, нарушается газообмен плода, что приводит к отставанию его роста и развитию ЗВУР. На втором месте находится угроза прерывания беременности, которая, по данным [1, 8], также относится к факторам риска возникновения ЗВУР. Нередко она является результатом эндокринных нарушений, которые влияют на функцию плаценты и приводят к нарушению маточно-плацентарного кровообращения и метаболизма в плаценте.

У женщин, дети которых со ЗВУР, в анамнезе отмечались такие осложнения во

время течения беременности, как преэклампсия, материнско-плодовая инфекция, анемия, многоводие, маловодие, что совпадает с данными [4]. По данным [2], эти осложнения являются симптомом нарушения общей адаптации организма женщины к беременности, на фоне которого нередко развиваются метаболические сдвиги, которые оказывают влияние на развитие фетоплацентарного комплекса.

Считается, что экстрагенитальная патология матери также оказывает влияние на рост и развитие плода [2, 4, 7]. В нашем исследовании были получены недостоверные различия между детьми со ЗВУР и группой сравнения по частоте встречаемости экстрагенитальной патологии у матери, удельный вес которой значителен в развитии синдрома ЗВУР. По нашим данным, из экстрагенитальной патологии у женщин, дети которых со ЗВУР, чаще отмечается патология следующих систем: сердечно-сосудистой, эндокринной, женской половой, крови, мочевыделительной, а также инфекционная патология и т. д. Неблагоприятное воздействие экстрагенитальной патологии определяется характером заболевания, его длительностью, тяжестью течения. В условиях измененного гомеостаза материнского организма снижается транспорт кислорода и питательных веществ к плоду, нарушается формирование и развитие плаценты. Это приводит к биохимическим, ферментативным и морфологическим изменениям в единой системе «мать–плацента–плод» и в ряде случаев к ЗВУР. Кроме того, экстрагенитальные заболевания являются фоном, на котором развиваются осложнения беременности, что увеличивает риск возникновения ЗВУР.

### Выводы

1. Частота синдрома ЗВУР по Харьковской области за период с 1 января 2005 года по 31 декабря 2008 года составляет 16,7 %. Существенные колебания в частоте встречаемости ЗВУР отсутствуют.

2. Достоверной разницы в частоте встречаемости симметричного и асимметричного вариантов ЗВУР как среди случаев мертворождения, так и смерти детей в течение первого года жизни нет.

3. В анамнезе у женщин как среди случаев мертворожденных плодов со ЗВУР, так и среди детей со ЗВУР, умерших в течение одного года жизни, достоверно чаще отмечаются осложнения во время течения беременности и родов. Среди осложнений бере-

менности чаще всего встречаются фетоплацентарная недостаточность, угроза прерывания беременности, преэклампсия, материнско-плодовая инфекция, анемия и т. д.

4. Осложнения во время течения беременности достоверно чаще отмечаются у женщин, дети которых родились мертвыми со ЗВУР, чем у женщин с детьми со ЗВУР, погибшими в течение первого года жизни.

5. Осложнения во время родов достоверно чаще отмечаются среди случаев мертворождения при симметричной ЗВУР по сравнению с детьми с симметричной ЗВУР, умершими в течение первого года жизни. Достоверной разницы в частоте встречаемости осложнений в родах матерей в случае мертворожденных детей с асимметричной

ЗВУР и детей с асимметричной ЗВУР, умерших в течение первого года жизни, нет.

6. Достоверной разницы в частоте встречаемости экстрагенитальной патологии матери между группой сравнения и детьми со ЗВУР как среди случаев мертворождения, так и гибели детей в течение первого года жизни не выявлено. В структуре экстрагенитальной патологии чаще встречается патология следующих систем: сердечно-сосудистой, эндокринной, женской половой, крови, мочевыделительной, а также инфекционная патология и т. д.

Перспектива дальнейших исследований состоит в изучении морфофункциональных особенностей внутренних органов при задержке внутриутробного развития.

Данная статья является частью реализации проекта, который финансируется грантом Президента Украины для одаренной молодежи на 2010 г. (распоряжение Президента Украины от 16 декабря 2009 г. № 263/2009-рп).

### Литература

1. Филиппов Е. С. Задержка внутриутробного развития плода: современные аспекты проблемы / Е. С. Филиппов, Н. А. Перфильева // Сибирский медицинский журнал. — 2007. — № 2. — С. 9–13.
2. Медведев М. В. Задержка внутриутробного развития плода / М. В. Медведев, Е. В. Юдина. — М. : РАВУЗДПГ, 1998. — 208 с.
3. Приказ МОЗ Украины от 29.08.06 № 584 «Про затвердження протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні».
4. Демина Т. Н. Синдром задержки развития плода: причины, факторы риска, пути профилактики и лечения / Т. Н. Демина, С. А. Джеломанова // Медико-социальные проблемы семьи. — 2000. — № 1. — С. 84–90.
5. Мокія С. О. Затримка внутрішньоутробного розвитку: сучасні погляди та невирішені питання / С. О. Мокія, Н. В. Василенко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2001. — № 3. — С. 53–55.
6. Хохлова С. П. Оптимизация поликлинического этапа ведения детей с задержкой внутриутробного развития : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.09 / С. П. Хохлова. — Екатеринбург, 2007. — 34 с.
7. Лихачева Н. В. Синдром задержки внутриутробного развития у новорожденных / Н. В. Лихачева // Медицина сегодня и завтра. — 2000. — № 1. — С. 76–78.
8. Серов В. Н. Синдром задержки развития плода / В. Н. Серов // Русский медицинский журнал. — 2005. — Т. 13, № 1. — С. 31–33.

**М.С. Мирошниченко**

#### УСКЛАДНЕННЯ ВАГІТНОСТІ І ПОЛОГІВ, ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНА ПАТОЛОГІЯ МАТЕРІ ЯК ФАКТОРИ, ЩО СПРИЯЮТЬ ВИНИКНЕННЮ СИНДРОМУ ЗАТРИМКИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ

Вивчено розповсюдженість синдрому ЗВУР у Харківській області за період з 2005 по 2008 рік, виявлено вплив факторів (ускладнення вагітності, пологів, екстрагенітальна патологія матері), що сприяють виникненню ЗВУР.

**Ключові слова:** синдром затримки внутрішньоутробного розвитку, плід, діти.

**M.S. Myroshnychenko**

#### COMPLICATIONS OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH, MOTHER'S EXTRAGENITAL PATHOLOGY AS FACTORS, THAT PROMOTE THE ARISE OF THE SYNDROME OF INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION

The spreading of the syndrome of intrauterine growth retardation in Kharkiv region during 2005–2008 years were learned, the influence of factors (complications of pregnancy and childbirth, mother's extragenital pathology), that promote the rise of the syndrom of intrauterine growth retardation.

**Key words:** the syndrome of intrauterine growth retardation, fetus, children.

Поступила 10.12.09

## НЕВРОЛОГІЯ

*О.Л. Товажнянська, Л.А. Полякова\**

ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ  
ПОЛІНЕВРОПАТИЧНОГО СИНДРОМУ  
ПРИ ВІБРАЦІЙНІЙ ХВОРОБІ

*Харківський національний медичний університет*

*\* Клініка НДІ гігієни праці та професійних захворювань ХНМУ, м. Харків*

При дослідженні 84 хворих з вібраційною хворобою встановлено клінічно-нейрофізіологічні особливості розвитку вегетативно-сенсорної поліневропатії. Доведено, що поліневропатія при I ступені вібраційної хвороби характеризується наявністю рідких ангіоспазмів у верхніх кінцівках, порушенням гемодинаміки за спастичним типом та демієлінізуючим характером ураження периферичних нервів. Поліневропатія при вібраційній хворобі II ступеня супроводжується частими ангіоспазмами, кістково-трофічними та моторними порушеннями, розладами гемодинаміки за спастико-атонічним типом та розвитком аксонально-демієлінізуючого типу ураження нервів.  
**Ключові слова:** *вібраційна хвороба, вегетативно-сенсорна поліневропатія, периферична гемодинаміка, електронейроміографічні зміни.*

Ураження нервової системи внаслідок впливу вібрації продовжують займати одне з провідних місць у структурі професійних захворювань в Україні та є частою причиною тимчасової та стійкої непрацездатності робочих у працездатному віці [1–3].

Відомо, що при вібраційній хворобі (ВХ) у першу чергу страждає периферична нервова система, переважно у вигляді поліневропатичного синдрому, що швидко призводить до ранньої професійної та соціальної дезадаптації хворих. При цьому більшість постраждалих звертається до лікаря, маючи розгорнуту картину поліневропатії, що зумовлює високий відсоток виходу на інвалідність серед означеного контингенту хворих [3–5].

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених проблемі ВХ, деякі питання патогенезу та діагностики неврологічних проявів захворювання залишаються до кінця не вивченими. Відомо, що початкові, а тим більше виражені прояви хвороби нерідко відрізняються складним перебігом, стійкістю до терапії, схильністю до загострень та рецидивів, а також прогресуванням порушень, навіть після припинення контакту з вібрацією. Тому розробка системи клініко-інструментальних критеріїв ранньої діагностики і оцінки тяжкості ураження нервової системи з урахуванням показників

нейрофізіологічного стану периферичних нервів та периферичної гемодинаміки, яка майже відсутня, має велике значення. Вирішення цих питань дасть змогу розробити адекватні лікувально-профілактичні заходи у хворих з вібраційною поліневропатією.

Мета дослідження — визначення клініко-інструментальних особливостей розвитку поліневропатичного синдрому при ВХ з урахуванням функціонального стану периферичних нервів та судинної системи кінцівок.

**Матеріал і методи.** Досліджено 84 хворих, професійна праця яких пов'язана із контактом з локальною вібрацією (обрубники, слюсарі механоскладальних робіт, шліфувальники, полірувальники, наждачники). На момент обстеження всі хворі знаходилися на стаціонарному лікуванні в клініці Науково-дослідного інституту гігієни праці та професійних захворювань Харківського національного медичного університету. Досліджені пацієнти були чоловічої статі віком від 25 до 60 років, у середньому —  $(42,9 \pm 1,5)$  року, зі стажем роботи з регулярним впливом локальної вібрації від 3 до 32 років, у середньому —  $(16,7 \pm 2,3)$  року.

У всіх хворих була діагностована вегетативно-сенсорна поліневропатія (ВСП) верхніх кінцівок, для встановлення особливостей формування якої пацієнти були розподілені

на дві групи в залежності від ступеня тяжкості ВХ. Першу групу склали 36 пацієнтів з ВСП при ВХ I ступеня у віці ( $40,3 \pm 2,9$ ) року із професійним стажем ( $13,8 \pm 3,1$ ) року, другу — 48 хворих, у яких ВСП була проявом ВХ II ступеня, віком ( $44,5 \pm 3,8$ ) року та професійним стажем ( $16,1 \pm 2,3$ ) року.

Для об'єктивізації клінічної симптоматики поліневропатичного синдрому при ВХ були використані оціночні шкали — «Шкала загальної оцінки симптомів» (Total Symptom Score — TSS) [6] та шкала неврологічних розладів (Neuropathy Impairment Score — NIS) [7]. При бальній оцінці вище 2 балів по обох шкалах неврологічна симптоматика вважалася клінічно значущою.

Дослідження стану периферичних нервів проводили на нейроусереднювачі «НейроМВП» фірми «Нейрософт» (Росія) за допомогою стимуляційної електроміографії (ЕМГ) з визначенням амплітуди М-відповіді (мВ), швидкості проведення імпульсу (ШПІ, м/с) по сенсорних та моторних волокнах, величини резидуальної латентності (РЛ, м/с), амплітуди сенсорного (чутливого) потенціалу (ПД, мкВ).

Стан судинного тонуусу та інтенсивність пульсового кровонаповнення судин кінцівок досліджували за допомогою методу реографії (РВГ) на чотирьохканальному реографі Р4-02. Якісна характеристика реограмми враховувала регулярність кривої, крутизну анакроти, характер верхівки, форму катакроти, кількість та виразність додаткових хвиль. Основою кількісного аналізу РВГ було вимірювання показників амплітуди систолічної хвилі (А), діастолічного індексу (Д), тривалості анакроти ( $\alpha$ ) та катакроти ( $\beta$ ).

Одержані результати обробляли статистично. Розраховували середні значення показників та похибки середніх. В якості критерію вірогідності відхилення показників використовували параметричний критерій Стьюдента та непараметричний критерій У (Вілкоксона–Манна–Уїтні).

**Результати та їх обговорення.** Аналіз даних ретельного клініко-інструментального дослідження визначив, що ВСП при ВХ була облігатним неврологічним проявом захворювання та відрізнялася низкою особливостей клінічного перебігу у залежності від стадії захворювання.

Основними скаргами у хворих з ВСП при ВХ I ступеня були біль, який підсилювався вночі та при піднятті рук догори (у  $77,8\%$  хворих), парестезії (у  $72,2\%$ ), відчуття оні-

міння (у  $72,2\%$ ), «повзання мурашок» та «жар» (у  $66,7\%$ ) у верхніх кінцівках, підвищена мерзлякуватість пальців рук (у  $77,8\%$ ), слабкість у руках (у  $16,7\%$ ). Середнє значення за «Шкалою загальної оцінки симптомів» (TSS) дорівнювало ( $8,82 \pm 0,84$ ) бала. У  $44,4\%$  хворих першої групи ВСП поєднувалася з периферичним ангіоспастичним синдромом верхніх кінцівок, що клінічно проявлявся зябкістю пальців рук, наявністю акроціанозу, гіпергідрозу та гіпотермії кистей. У  $50\%$  випадків (18 хворих з ВСП при ВХ I ступеня) спостерігалися периферичний ангіодистонічний синдром та рідкі ангіоспазми у вигляді нападів побіління пальців рук. Напади провокувалися локальним або загальним охолодженням, тривали декілька хвилин та закінчувалися появою ціанозу шкірних покривів і виразними больовими відчуттями пальців рук.

Об'єктивне неврологічне дослідження виявило у хворих з ВХ I ступеня в дистальних відділах верхніх кінцівок облігатні вегетативні розлади у вигляді акроціанозу шкіри, гіпергідрозу, набряку та гіпотермії, гіпестезію поверхневих видів чутливості (у  $19,4\%$  випадків лише у пальцях рук, у  $52,8\%$  — в кистях за типом «рукавичок») та зниження глибоких видів (у  $66,7\%$  хворих) з переважним ураженням суглобово-м'язової та вібраційної чутливості. Значно рідше (у 4 хворих з першої групи) визначалися рухові порушення у вигляді легкої гіпотрофії дрібних м'язів кистей.

Ознаки ураження периферичних нервів у нижніх кінцівках при ВСП при ВХ I ступеня були визначені лише у 6 хворих ( $16,7\%$ ) і мали субклінічний характер. Середній бал за шкалою неврологічних розладів (NISS) в руках склав ( $10,1 \pm 3,9$ ) бала, в ногах — ( $3,2 \pm 1,2$ ) бала.

ВСП при ВХ II ступеня характеризувалася наявністю ознак прогресування патологічного процесу у периферичних нервах як верхніх, так й нижніх кінцівок. У руках збільшувалася інтенсивність больового синдрому, який набував дифузного характеру (у  $85,4\%$  хворих), парестезій, оніміння, «повзання мурашок» та жару. Вказані «позитивні» сенсорні симптоми у хворих із ВХ II ступеня визначалися й у нижніх кінцівках, але були менші за вираженість, ніж у руках. Середній бал за «Шкалою загальної оцінки симптомів» (TSS) становив ( $10,98 \pm 1,34$ ).

Особливістю клінічного перебігу ВСП при ВХ II ступеня було поєднання її з іншими периферичними синдромами — перифе-

Таблиця 1. Частота зустрічальності поєднання ВСП з різними периферичними синдромами

Синдром	ВСП при ВХ I ступеня (n=36)		ВСП при ВХ II ступеня (n=48)	
	абс.	%	абс.	%
Ангіоспастичний	16	44,4	–	–
Ангіодистонічний	18	50,0	41	85,4
Кістково-трофічний	–	–	22	45,8
Вегетативно-сенсорно-моторна (змішана) поліневропатія	–	–	18	37,5

ричним ангіодистонічним синдромом з частими ангіоспазмами, кістково-трофічним синдромом, периферичними руховими розладами (змішана поліневропатія), табл. 1.

У хворих з ВХ II ступеня неврологічна симптоматика ВСП верхніх кінцівок набувала більш вираженого та стійкого характеру і з'являлася чітка об'єктивна симптоматика в нижніх кінцівках. Порушення поверхневих та глибоких видів чутливості спостерігалось у вигляді гіпестезії за типом «високих рукавичок» (у 83,3 % випадків) та «шкарпеток» (у 31,3 % хворих). Вегетативні порушення характеризувалися зблідненням або почервонінням шкіри, значною гіпотермією шкіри, гіпо- або ангідрозом, гіперкератозом, стовщенням та деформацією нігтів тощо. Порушення рухової діяльності проявлялося зниженням м'язової сили в кистях та стопах, зниженням сухожилкових рефлексів, м'язовою гіпотонією та гіпотрофією. Середній бал за шкалою NISS склав (17,2±2,9) у руках та (7,3±2,4) у ногах.

Ангіодистонічні напади при ВХ II ступеня спостерігалися у 41 хворого із ВСП та проявлялися значним зблідненням кистей, збільшенням частоти (кожен день або декілька разів на день) та тривалості акроспазмів, які виникали не тільки при охолодженні, а й спонтанно. При об'єктивному дослідженні визначався позитивний симптом «білої плями».

У 22 хворих (45,8 %) з ВХ II ступеня ВСП поєднувалася з кістково-трофічними порушеннями, які проявлялися двостороннім плечево-лопатковим періартрозом, деформуючим остеоартритом суглобів рук, міофіброзом. При цьому клінічна симптоматика доповнювалася скаргами на болі та обмеження рухів у суглобах верхніх кінцівок, больові відчуття та судороги у м'язах рук, розвитком контрактур суглобів. У 41 хворого з поліневропатією при ВХ II ступеня спостерігалися шийно-грудні та попереково-крижові остеохондрози хребта із сенсорними порушеннями і корінцевим синдромом.

В 37,5 % випадків (18 хворих з ВХ II ступеня) спостерігалася змішана поліневропа-

тія з розвитком периферичних парезів у дистальних відділах рук. У більшості випадків в'ялі парези визначалися у м'язах, які іннервувалися середнім та ліктьовим нервами з обох сторін. При цьому відмічаються зниження м'язової сили до 3–4 балів, гіпотонія та гіпотрофія м'язів.

Аналіз даних РВГ кінцівок свідчив про наявність змін периферичної гемодинаміки у хворих з ВСП, вираженість яких залежала від ступеня тяжкості ВХ. Так, у хворих з ВСП при ВХ I ступеня вірогідні гемодинамічні зміни визначалися лише у судинах кистей: уповільнення відносно контрольних показників анакروتичної фази на 25 %, катакروتичної фази на 17,8 % та зниження пульсового кровонаповнення на 22,2 % (табл. 2). Отримані дані свідчать про підвищення тону судин артеріального русла, погіршення відтоку крові по венах і кровонаповнення дистальних відділів рук та відповідали спастичному типу РВГ. Прогресування ВСП при ВХ (II ступінь) супроводжувалось погіршенням стану гемодинаміки з різким зниженням кровонаповнення судин кистей на 54,5 % у поєднанні зі зниженням довжини анакروتиса на 16,7 % та подовженням катакروتиса на 27,4 %. Отримані дані РВГ свідчать про розвиток при ВХ II ступеня атонічного типу реовазограм у кистях. Разом з тим гемодинамічні зміни, які були визначені у судинах передпліччя та стоп, відповідали спастичному типу РВГ (табл. 2).

Таким чином, порушення гемодинаміки при ВСП внаслідок впливу локальної вібрації на I стадії захворювання мали локальний характер (кисті рук) та характеризувалися спастичним типом РВГ. При II ступені захворювання формувався спастико-атонічний тип РВГ у руках та спастичний тип РВГ у нижніх кінцівках. При цьому підвищений тонус артерій поєднувався із низьким тонусом вен, що сприяло розвитку венозного застою, який призводив до появи ціанозу, набряку, гіпотермії в дистальних відділах кінцівок, а у подальшому і до трофічних порушень шкіри [1, 8, 9].

Таблиця 2. Реографічні показники периферичної гемодинаміки у хворих з ВСП при ВХ

Показник	ВСП при ВХ I ступеня	ВСП при ВХ II ступеня	Контроль
		<i>Передпліччя</i>	
А, Ом	0,08±0,01	0,07±0,01*	0,09±0,02
ДІ, у. о.	0,74±0,10	0,85±0,09*	0,73±0,08
α, с	0,13±0,02	0,16±0,02*	0,12±0,03
β, с	0,76±0,04	0,83±0,06*	0,74±0,05
		<i>Кисть</i>	
А, Ом	0,09±0,02*	0,05±0,01*	0,11±0,03
ДІ, у. о.	0,81±0,09*	0,91±0,08*	0,72±0,06
α, с	0,15±0,03*	0,10±0,02*	0,12±0,03
β, с	0,86±0,05*	0,93±0,05*	0,73±0,04
		<i>Гомілка</i>	
А, Ом	0,08±0,01	0,09±0,02	0,08±0,02
ДІ, у. о.	0,73±0,05	0,75±0,03	0,74±0,07
α, с	0,10±0,03	0,12±0,02	0,11±0,03
β, с	0,72±0,03	0,75±0,03*	0,71±0,03
		<i>Стопа</i>	
А, Ом	0,09±0,03	0,07±0,02*	0,10±0,01
ДІ, у. о.	0,74±0,05	0,79±0,04*	0,73±0,05
α, с	0,11±0,02	0,15±0,02*	0,12±0,01
β, с	0,75±0,04*	0,79±0,05*	0,72±0,03

\*  $p < 0,05$ ; достовірно при порівнянні з контролем. Тут і в табл. 3.

При електронейроміографічному (ЕНМГ) дослідженні визначено вірогідне погіршення структурно-функціонального стану периферичних нервів при ВХ, що співпадає з даними [10–12]. У 94,4 % хворих з ВСП при ВХ I ступеня визначалися ЕНМГ-ознаки ураження сенсорних волокон, про що свідчило зниження відносно контролю ШПП<sub>аф.</sub> у дистальних відділах серединного і ліктьового нервів на 24,2 та 23,8 % відповідно (табл. 3). При тестуванні моторних волокон серединного та ліктьового нервів від-

мічено вірогідне подовження у порівнянні з контролем РЛ у 2,30 та 2,29 раза відповідно. Також у 44,4 % хворих першої групи була визначена тенденція до уповільнення відносно контролю ШПП в дистальних відділах вказаних нервів на 13,9 та 14 % відповідно (табл. 3). Амплітудно-швидкісні показники проксимальних відділів вірогідно від контрольних показників не відрізнялися.

По великогомілкових нервах відмічено зниження ( $p < 0,05$ ) ШПП по сенсорних волоках та подовження РЛ — по моторних,

Таблиця 3. Динаміка змін ЕНМГ-показників у хворих з ВСП при ВХ

Показник	ВСП при ВХ I ступеня	ВСП при ВХ II ступеня	Контроль
		<i>Серединний нерв</i>	
Амплітуда М-відповіді, мВ	3,10±0,50	2,20±0,30*	3,50±0,40
РЛ, мс	4,12±0,12*	5,56±0,16*	1,79±0,09
ШПП <sub>дис.</sub> , м/с	51,01±1,85	45,36±1,76*	59,24±1,99
ШПП <sub>прок.</sub> , м/с	60,88±1,34	52,19±1,66	60,44±1,76
ШПП <sub>аф.</sub> , м/с	47,56±2,06*	40,22±1,64*	63,34±2,02
		<i>Ліктьовий нерв</i>	
Амплітуда М-відповіді, мВ	3,30±0,40	2,50±0,30*	3,70±0,50
РЛ, мс	4,03±0,09*	5,01±0,13*	1,76±0,11
ШПП <sub>дис.</sub> , м/с	50,02±2,03	46,99±2,01*	58,14±1,96
ШПП <sub>прок.</sub> , м/с	60,45±1,89	55,07±1,71	59,34±1,48
ШПП <sub>аф.</sub> , м/с	47,17±1,89*	41,16±1,91*	61,17±2,46
		<i>Великогомілковий нерв</i>	
Амплітуда М-відповіді, мВ	3,50±0,40	2,60±0,40*	4,10±0,80
РЛ, мс	3,97±0,19*	5,11±0,09*	1,78±0,09
ШПП <sub>дис.</sub> , м/с	58,61±2,61	51,10±1,42	59,94±2,04
ШПП <sub>прок.</sub> , м/с	60,32±1,78	59,72±1,56	59,14±1,83
ШПП <sub>аф.</sub> , м/с	50,27±1,53*	45,86±2,03*	60,09±2,12

що свідчить про розвиток у нижніх кінцівках термінальної нейропатії вже при ВХ I ступеня.

Отримані ЕНМГ-дані вказують на первинно-дем'єлінізуючий характер ураження периферичних нервів при ВХ I ступеня, що співпадає з даними [5, 11, 13]. Ураження нервів на ногах, за даними ЕНМГ, при відсутності у більшості хворих з ВХ I ступеня клінічних симптомів було розцінено як латентна (субклінічна) поліневропатія в нижніх кінцівках, яка розвивалася навіть без безпосереднього контакту з вібрацією.

У хворих з ВСП при ВХ II ступеня на фоні прогресуючого зниження ШПП<sub>аф.</sub> поглиблювалися зміни по моторних волокнах. Так, збільшення тривалості РЛ по середньому та ліктьовому нервах у 3,1 та 2,9 раза відповідно поєднувалося із вірогідним зниженням ШПП<sub>дис.</sub> на 23,4 та 19,2 %, а також амплітуди М-відповіді — на 37,1 і 32,4 % у порівнянні з контролем (табл. 3). Разом з тим у хворих із ВСП при ВХ II ступеня погіршувалися й ЕНМГ-показники у периферичних нервах нижніх кінцівок. Це підтверджується зниженням ШПП по сенсорних волокнах великогомілкових нервів на 23,7 %, а також подовженням РЛ у 2,9 раза, зниженням амплітуди М-відповіді на 36,6 % та ШПП по моторних волокнах на 14,8 % відносно показників у контрольній групі.

Слід зазначити, що ЕНМГ-показники по всіх досліджених нервах у хворих із ВХ II ступеня були гірше, ніж показники в групі пацієнтів із ВХ I ступеня (табл. 3), що відображає патогенетичний зв'язок між ступенем тяжкості ВХ та порушенням структурно-функціонального стану периферичних нервів. Отримані дані свідчать про ушкодження при ВХ II ступеня як мієлінової оболонки, так і аксонів периферичних нервів з формуванням аксонально-дем'єлінізуючого типу ураження. Зміни показників функції рухових волокон у всіх досліджених хворих ВСП при ВХ були менш вираженими, ніж зміни по чутливих волокнах, що співпадає з уявленням про їхню більшу вразливість до негативного впливу патологічних факторів, зокрема локальної вібрації. Більш виражені ЕНМГ-зміни у периферичних нервах верхніх кінцівок, ніж у нижніх, відображає

більшу вразливість нервів при безпосередньому контакті з вібрацією.

Слід відмітити, що у 48,8 % хворих по групі в цілому спостерігалася неоднорідність ураження нервів рук з переважанням відхилень ЕНМГ-показників по моторних волокнах у середньому (у 28,6 % випадків) або ліктьовому (у 20,2 % хворих) нервах, що згідно з даними [5] свідчить про приєднання тоннельного варіанту ураження нервів у ділянках кубітального та карпального каналів і зумовлює розвиток моторних розладів.

### Висновки

1. Вегетативно-сенсорна поліневропатія є облігатним ускладненням вібраційної хвороби, яка виникає внаслідок негативного впливу на організм локальної вібрації, і характеризується прогресивним типом перебігу, про що свідчить посилення клініко-нейрофізіологічних ознак ураження периферичної нервової системи у міру прогресування вібраційної хвороби.

2. Клінічними особливостями формування вегетативно-сенсорної поліневропатії при вібраційній хворобі I ступеня є її поєднання з ангіодистонічним синдромом та рідкими ангіоспазмами у верхніх кінцівках, порушенням периферичної гемодинаміки за спастичним типом за даними реовазографії, переважним ураженням сенсорних волокон первинно-дем'єлінізуючого характеру за даними електронейроміографії та латентна (субклінічна) форма поліневропатії в нижніх кінцівках.

3. Вегетативно-сенсорна поліневропатія при вібраційній хворобі II ступеня характеризується наявністю в більшості випадків поєднаних синдромів (частих ангіоспазмів, кістково-трофічних та моторних синдромів), порушенням гемодинаміки за спастико-атонічним типом за даними реовазографії, залученням до патологічного процесу як сенсорних, так і моторних волокон з розвитком аксонально-дем'єлінізуючого типу ураження нервів.

4. При вібраційній хворобі розвиток вегетативно-сенсорної поліневропатії ускладнюється тоннельно-компресійним ураженням середнього та ліктьового нервів у зонах кубітального та карпального каналів.

### Література

1. *Николенко В. Ю.* Вибрационная болезнь вследствие локальной вибрации / В. Ю. Николенко // *Therapia*. — 2008. — № 1. — С. 42–49.
2. *Итоги и перспективы научных исследований по проблеме формирования сенсорного конфликта при воздействии шума и вибрации в условиях производства* / В. С. Рукавишников, В. А. Панков, М. В. Кулешова [и др.] // *Медицина труда и пром. экология*. — 2009. — № 1. — С. 1–5.

3. Дворніченко Г. Б. Клініка та діагностика вегетативно-сенсорної поліневропатії у гірників при функціональному напруженні : метод. рекомендації / Дворніченко Г. Б., Науменко Б. С., Яценко А. Б. — Кривий Ріг, 2002. — 11 с.
4. Шиндряева Н. Н. Медицинская реабилитация больных с полиневропатией вследствие воздействия локальной вибрации : автореф. дис. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук / Н. Н. Шиндряева. — Н. Новгород, 2005. — 24 с.
5. Множественные локальные поражения периферических нервов у рабочих с заболеваниями профессионального генеза / Е. Н. Яньшина, П. Н. Любченко, Н. П. Яньшин [и др.] // Медицина труда и пром. экология. — 2009. — № 2. — С. 24–31.
6. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxydant alpha-lipoic acid (ALADIN study group) / D. Ziegler, M. Hamefeld, K. J. Ruchau, K. Schutte // Diabetologia. — 1995. — V. 38. — P. 1425–1433.
7. American Diabetes Association and American Academy of Neurology. Report and Recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy // Diabetes Care. — 1988. — V. 11. — P. 592–597.
8. Гнидюк О. В. Динаміка порушень в судинній системі у хворих на вібраційну хворобу / О. В. Гнидюк // Вісник Вінницького держ. мед. ун-ту. — 2000. — № 1. — С. 75–77.
9. Карпова Н. И. Вибрация и нервная система / Н. И. Карпова. — Л. : Медицина, 1976. — 175 с.
10. Колесов В. Г. Электромиография в диагностике вибрационной болезни / В. Г. Колесов // Медицина труда и пром. экология. — 1999. — № 2. — С. 8–11.
11. Русанова Д. В. Электронейромиография в диагностике вибрационной болезни и профессиональной полиневропатии / Д. В. Русанова, О. Л. Лахман // Медицина труда и пром. экология. — 2007. — № 6. — С. 31–36.
12. Возможности современной электрофизиологической диагностики полиневропатического синдрома при вибрационной болезни / С. Н. Жулев, И. В. Бойко, Т. С. Скородумова [и др.] // Медицина труда и пром. экология. — 2007. — № 11. — С. 39–42.

*Е.Л. Товажнянская, Л.А. Полякова*

#### **ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛИНЕВРОПАТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ**

При обследовании 84 больных с вибрационной болезнью установлены клинико-нейрофизиологические особенности развития вегетативно-сенсорной полиневропатии. Доказано, что полиневропатия при I степени вибрационной болезни характеризуется наличием редких ангиоспазмов в верхних конечностях, нарушением гемодинамики по спастическому типу и демиелинизирующим характером поражения периферических нервов. Полиневропатия при вибрационной болезни II степени сопровождается частыми ангиоспазмами, костно-трофическими и моторными нарушениями, расстройствами гемодинамики по спастико-атоническому типу и развитием аксонально-демиелинизирующего типа поражения нервов.

**Ключевые слова:** *вибрационная болезнь, вегетативно-сенсорная полиневропатия, периферическая гемодинамика, электронейромиографические изменения.*

*О.Л. Tovazhnyanska, L.A. Polyakova*

#### **FEATURES OF POLYNEUROPATHIC SYNDROMES FORMATION AT VIBRATORY DISEASE**

After examination of 84 patients with vibratory disease has been established the clinical-neurophysiologic features of vegetative-sensory polyneuropathy development. It is proved, that polyneuropathy at I degree of vibratory disease is characterized by rare angiospasm in the upper extremities, disorders of hemodynamic by spastic type and demyelinated character of peripheral nerves damage. Polyneuropathy at II degree of vibratory disease was accompanied by often angiospasm, osteotrophic and motor disorders, disturbances of hemodynamic by spastic-atonie type and axonal-demielinization type of nerves damages.

**Key words:** *vibratory disease, vegetative-sensory polyneuropathy, peripheral hemodynamics, electroneuromyographic changes.*

*Поступила 20.01.10*

*А.А. Ярошевский*

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ РЕФЛЕКТОРНЫМИ БОЛЕВЫМИ МЫШЕЧНО-ТОНИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Обследовано 159 пациентов (87 женщин и 72 мужчины) в возрасте от 18 до 41 года, страдающих рефлекторными болевыми мышечно-тоническими синдромами. Установлено, что качество жизни данной категории больных зависит от длительности и выраженности болевого синдрома и тесно связано с тревожностью, депрессивными и соматоформными проявлениями.

**Ключевые слова:** рефлекторные болевые мышечно-тонические синдромы, качество жизни.

Многочисленные эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах и на разных континентах, показывают, что эпизоды неспецифической мышечно-скелетной боли в течение жизни беспокоят 60–85 % населения, а у 6–20 % боль носит хронический характер. Причем в основном это касается людей трудоспособного возраста, а в последние годы также школьников и студентов. Так, у детей школьного возраста распространенность болей в спине и шее составляет 30–50 %, являясь, по-видимому, следствием длительного нахождения в вынужденном положении в школе и у компьютера, а также следствием гиподинамии и нарушений осанки [1–5].

По данным материалов 10-го Всемирного конгресса, посвященного боли, заболеваемости мышечно-скелетной системы сравнимы с пандемией, так как занимают второе место по числу обращений после ОРЗ и третье место при госпитализации в общеклинической практике.

В Украине вертеброгенные болевые синдромы в общей структуре заболеваемости с временной утратой трудоспособности занимают второе место и составляют до 20–30 %, а в структуре заболеваемости периферической нервной системы — до 80 % случаев утраты трудоспособности [6].

Высокая инвалидизация лиц трудоспособного возраста вследствие поражений опорно-двигательного аппарата побудила экспертов ВОЗ объявить 2000–2010 гг. декадой костно-суставных болезней, причем боли в спине и детские мышечно-скелетные нарушения являются двумя из пяти приоритетных направлений [7, 8].

Мышечно-скелетные болевые синдромы могут быть как вне зависимости от вертеброгенной патологии (первичная миофасциальная дисфункция), так и в качестве осложнения практически любых вертеброгенных болей (вторичная миофасциальная дисфункция).

В последние годы сместились акценты в анализе причин мышечно-скелетной боли: помимо экзогенных профессиональных, травматических, температурных, вибрационных и т. п. факторов все больше авторов в развитии рефлекторных мышечно-тонических синдромов рассматривают стрессовые влияния на человеческий организм. Исследования последних лет показали, что мышечное напряжение, автоматически сопровождающее эмоциональный стресс, не исчезает после стрессового воздействия и приводит к развитию разнообразных биомеханических нарушений в локомоторной системе [1, 8, 9]. Затяжные эмоционально-аффективные расстройства становятся причиной и следствием дисбаланса мышечного тонуса, болевых мышечных синдромов, что снижает качество жизни пациентов. Европейская ассоциация боли с учетом частоты и влияния на качество жизни миофасциальных дисфункций 2010 г. объявила годом мышечно-скелетной боли.

Таким образом, в основу исследования легли следующие положения:

- высокая распространенность мышечно-скелетной боли среди молодого трудоспособного населения;
- зависимость качества жизни от сложного комплекса патологических изменений, включающих наличие боли и психосоматических нарушений;

• отсутствие исследований, касающихся мышечно-скелетной боли и именно в контексте взаимосвязи указанных факторов.

Целью исследования явилось изучение качества жизни пациентов, страдающих рефлекторными болевыми мышечно-тоническими синдромами в зависимости от локализации и выраженности болевого синдрома.

**Материал и методы.** Обследовано 159 пациентов (87 женщин и 72 мужчины) в возрасте от 18 до 41 года с рефлекторными болевыми мышечно-тоническими синдромами. Работа обследованных пациентов в основном была связана с длительным перенапряжением определенных групп мышц. Это люди как умственного труда (студенты, программисты, финансовые работники, музыканты, хирурги, стоматологи и т. п.), так и физического — швеи, профессиональные танцоры, продавцы, водители, повара и т. п.

Основные неврологические синдромы, выявленные при исследовании пациентов — болевой мышечно-тонический (цервикалгия, цервикокраниалгия, цервикобрахиалгия, торакоалгия, люмбагия и люмбоишиалгия); вегетативной дисфункции; эмоциональной лабильности. Длительность болевого синдрома составила от 3 дней до 3 месяцев. Выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ [10, 11] составила ( $7,0 \pm 1,8$ ) балла.

Для оценки качества жизни использовали русскоязычный вариант «Короткой версии опросника здоровья» (SF-36) [12]. Данная версия опросника SF-36 обладает надежными психометрическими свойствами и приемлема для проведения популяционных исследований качества жизни.

С помощью опросника оценивается общее здоровье, т. е. те составляющие здоровья, которые неспецифичны для возрастных групп, определенных заболеваний или программ лечения. Методика опросника предназначена для изучения всех компонентов качества жизни.

Опросник содержит 11 пунктов, некоторые из которых, в свою очередь, имеют от 3 до 10 подпунктов, общее число вопросов — 36. Вопросы отражают общую самооценку здоровья в динамике за последний год, а также 8 сфер (субшкал) здоровья: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психологическое здоровье (ПЗ).

Кроме того, применяли «Опросник общего здоровья» (GHQ-28), разработанный Д. Голбергом и В. Хиллером в 1979 г. для оценки параметров здоровья, эмоционального статуса и качества функционального функционирования. Тест позволяет оценить уровень социального функционирования, наличие эмоциональных и соматических нарушений [13]. Согласно мнению авторов, опросник операционализирует психологическое благополучие как элемент качества жизни. Опросник состоит из 4 подшкал — соматические симптомы с 7 пунктами каждый, которые оценивают соматоформные симптомы (GHQ-28 А), тревожность и бессонницу (GHQ-28 В), социальную дисфункцию (GHQ-28 Д) и глубокую депрессию (GHQ-28 С), а также из 28 вопросов, ответы на которые испытуемый дает по 4-балльной шкале: «намного хуже обычного» — 3; «хуже обычного» — 2; «как обычно» — 1; «лучше обычного» — 0. Общий показатель GHQ-28 следующий: 7–28 баллов — норма; 29–56 баллов — легкие нарушения; 57–84 балла — умеренные нарушения; 85–132 балла — выраженные нарушения; по шкалам: 7 баллов — норма; 8–14 баллов — легкие нарушения; 15–22 балла — умеренные нарушения; 23–28 баллов — выраженные нарушения.

Выбор тестов был обусловлен возможностью оценить степень влияния выраженности болевого синдрома на социальное и физическое функционирование, являющиеся важными составляющими качества жизни.

**Результаты и их обсуждение.** Специфика понятия качество жизни заключается в том, что данное понятие включает в себя как объективные, так и субъективные критерии, характеризующие физическое, психическое и социальное благополучие. Совокупность их составляет здоровье (интегральный показатель, содержащий функциональные критерии: работоспособность, толерантность к физической нагрузке и др.); симптомы, связанные с каким-либо заболеванием, а также психическое состояние человека (депрессия, возбуждение, тревога, социальная активность). Следовательно, само по себе качество жизни определяется не только выраженностью соматической патологии, но и эмоционально-личностными особенностями самого человека в непосредственном восприятии.

Анализ результатов качества жизни по тесту SF-36 показал изменения оценки ка-

чества жизни пациентов, касающиеся наряду с физической сферой социальной и эмоционально-ролевой сфер деятельности. Так, наиболее высокие показатели касались общего здоровья (средний показатель 58 баллов), психологического здоровья (средний показатель 49 баллов) и социального функционирования (средний показатель 40 баллов). Статистически значимых различий в зависимости от локализации боли не наблюдалось, хотя тенденция к более выраженному подъему по эмоционально-ролевой шкале наблюдалась у пациентов с болевыми синдромами шейной локализации. Наблюдалась корреляционная связь средней силы ( $r=0,42$ ) между средним баллом по шкалам SF-36 и выраженностью болевого синдрома по шкале ВАШ, что говорит о влиянии выраженности болевого синдрома при рефлекторных мышечно-тонических нарушениях на качество жизни пациентов.

Детально анализ показателей качества жизни пациентов с рефлекторными мышечно-тоническими синдромами выглядит следующим образом:

<i>Субшкала</i>	<i>Баллы (M±m)</i>
ФФ	45,2±5,5
РФФ	20,4±4,3
Б	25,5±3,8
ОЗ	58,0±4,5
Ж	41,0±3,4
СФ	40,0±2,8
РЭФ	36,6±2,6
ПЗ	49,0±2,3

Таким образом, результаты исследования подтвердили предположение о тесной связи общего здоровья, социального функционирования и здоровья психологического у пациентов с рефлекторными мышечно-тоническими синдромами, т. е. о связи восприятия боли и выраженности эмоционально-личностных нарушений.

Исследование по опроснику общего здоровья показало такую же тенденцию у наших пациентов. Получены следующие результаты теста GHQ-28 у пациентов с рефлекторными болевыми мышечно-тоническими синдромами:

<i>Показатель</i>	<i>Баллы (M±m)</i>
Соматическое благополучие (шкала А)	15,90±4,52
Тревога и нарушение сна (шкала В)	16,40±3,33
Социальная дисфункция (шкала С)	15,50±3,81
Депрессия (шкала Д)	9,10±2,59

Как следует из полученных данных, пациенты отмечали наличие тревожности и нарушения сна, а также проблемы в своем социальном функционировании умеренной выраженности. Кроме того, наблюдались легкие депрессивные реакции. Высокими также оказались показатели, отражающие проблемы соматического здоровья.

При проведении корреляционного анализа было выявлено, что с возрастанием длительности заболевания увеличивается частота депрессивной симптоматики по шкале Д ( $r=0,33$ ;  $p<0,05$ ), соматоформных симптомов по шкале А ( $r=0,29$ ;  $p<0,05$ ), тревоги и нарушений сна по шкале В ( $r=0,39$ ;  $p<0,05$ ). Достоверных корреляционных связей между локализацией болевого синдрома и показателями теста не выявлено. Однако отмечалась тенденция к более выраженным изменениям по всем шкалам у пациентов с рефлекторными болевыми мышечно-тоническими синдромами. Позитивная корреляционная связь наблюдалась также между выраженностью болевого синдрома и шкалой социальной дисфункции ( $r=0,44$ ), депрессии ( $r=0,31$ ), тревоги и бессонницы ( $r=0,26$ ).

Ранее нами была отмечена разница в оценке болевых ощущений женщинами и мужчинами [14]. Поэтому мы проанализировали результаты теста в зависимости от пола. Оказалось, что статистической разницы в оценке соматического благополучия нет. Но высокий его уровень у женщин отмечался на фоне повышения тревоги и нарушения сна, а у мужчин — на фоне депрессивных нарушений.

#### **Выводы**

1. Качество жизни пациентов с рефлекторными болевыми мышечно-тоническими синдромами зависит от длительности и выраженности болевого синдрома и меньше зависит от его локализации.

2. У пациентов с рефлекторными болевыми мышечно-тоническими синдромами существует тесная взаимосвязь между общим здоровьем, социальным функционированием и здоровьем психологическим, т. е. связь восприятия боли и выраженности эмоционально-личностных нарушений.

3. Снижение качества жизни больных с рефлекторными болевыми мышечно-тоническими синдромами кроме выраженности болевого синдрома происходит за счет появления тревожной депрессивной и соматоформной симптоматики.

**Литература**

1. Вейн А. М. Болезненный мышечный спазм: алгоритм диагностики и терапии / А. М. Вейн, О. В. Воробьева // Русский медицинский журнал. — 2003. — Т. 11, № 8. — С. 438–440.
2. Стояновский Д. Н. Боль в области спины и шеи / Д. Н. Стояновский. — К. : Здоров'я, 2002. — 392 с.
3. Тревелл Дж. Г. Миофасциальные боли : в 2 т. ; пер. с англ. / Дж. Г. Тревелл, Д. Г. Симонс. — М. : Медицина, 1989. — Т. 2. — 1989. — 606 с.
4. Хабиров Ф. А. Клиническая неврология позвоночника / Ф. А. Хабиров. — Казань, 2003. — 472 с.
5. Фергюсон Л. У. Лечение миофасциальной боли. Клиническое руководство // Л. У. Фергюсон ; [пер. с англ. ; под общ. ред. М. Б. Цыкунова, М. А. Еремускина]. — М. : МЕДпресс-информ, 2008. — 544 с.
6. Жданова М. П. Стан неврологічної служби в Україні в 2006 році та перспективи розвитку / Жданова М. П., Голубчиков М. В., Міщенко Т. С. — Харків, 2007. — 24 с.
7. Survey of chronic pain in Europe / H. Breivik, B. Collett, V. Ventafridda [et al.] // Eur. J. Pain. — 2006. — V. 10, № 4. — P. 287–333.
8. Chronic pain a population-based study / A. Neville, R. Peleg, Y. Singer [et al.] // Isr. Med. Assoc. J. — 2008. — V. 10. — P. 676–680.
9. Григорьева В. Н. Характеристика психологических особенностей больных с хроническими болями в спине / В. Н. Григорьева // Журнал неврологии и психиатрии. — 2002. — № 12. — С. 3–9.
10. Болевые синдромы в неврологической практике / [под ред. А. М. Вейна]. — М. : МЕДпресс-информ, 2001. — 368 с.
11. Данилов А. Б. Методы исследования боли / А. Б. Данилов, А. М. Вейн // Боль и обезболивание. — М. : Медицина, 1997. — С. 27–45.
12. Ware J. E. Jr. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection / J. E. Jr. Ware, C. D. Sherbourne // Med. Care. — 1992. — V. 30 (6). — P. 473–483.
13. Создание русской версии инструмента Всемирной организации здравоохранения для измерения качества жизни / Г. В. Бурковский, А. П. Коцюбинский, Е. В. Левченко [и др.] // Проблемы оптимизации образа жизни и здоровья человека. — СПб., 1995. — С. 27–28.
14. Ярошевский А. А. Интенсивность болевых ощущений и личностная тревожность у пациентов с первичной цефалгией мышечного напряжения / А. А. Ярошевский // Медицинская психология. — 2008. — № 4. — С. 89–92.

**О.А. Ярошевський****ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ НА РЕФЛЕКТОРНІ БОЛЬОВІ М'ЯЗОВО-ТОНІЧНІ СИНДРОМИ**

Досліджено 159 пацієнтів (87 жінок та 72 чоловіків) у віці від 18 до 41 року, які страждають на рефлекторні больові м'язово-тонічні синдроми. Встановлено, що якість життя даної категорії хворих залежить від тривалості та виразності больового синдрому і тісно пов'язана з тривожністю, депресивними та соматоформними проявами.

**Ключові слова:** рефлекторні больові м'язово-тонічні синдроми, якість життя.

**О.А. Yaroshevsky****QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WHICH SUFFER ON THE REFLEX MUSCULAR-TONIC SYNDROMES OF PAINS**

The 159 patients are in age from 18 to 41 years (87 women and 72 men), which suffer on the reflex myo-tonic syndromes of pains, were investigated. It was determined, that the quality of life of this category of patients depends on duration and expressiveness of pain syndrome and closely associated with an anxiety, depressed and by somatoform displays.

**Key words:** reflex muscular-tonic syndromes of pains, quality of life.

Поступила 28.12.09

*М.Ю. Тучкина*

## ВЕГЕТАТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В ПРОЦЕССЕ ПУБЕРТАТОГЕНЕЗА

*Харьковский национальный медицинский университет*

Обследовано 114 девушек 13–18 лет с патологией женской половой системы в пубертате. У 96 (84,2 %) из них диагностирована вегетативная дисфункция. Выявлены симпатикотонический, ваготонический, смешанный типы вегетативной дисфункции, характер которых зависел от особенностей гормонального статуса и патологических изменений менструальной функции. Наиболее выраженные клинические проявления вегетативной дисфункции были у подростков с пубертатными кровотечениями и ваготонической формой дисменореи с болевым синдромом, сопровождались гормональным дисбалансом и нарушениями гемодинамики в сосудах головного мозга у большинства обследованных.

**Ключевые слова:** вегетативная дисфункция, девочки-подростки, гинекологические нарушения.

Вегетативно-сосудистая дистония — вегетативная дисфункция (ВД) — является мультифакториальным заболеванием, возникающим, как правило, на фоне стрессовых ситуаций, ведущих к нарушению нейрогуморальной и эндокринной регуляции мышечного тонуса преимущественно в структурах сердечно-сосудистой системы, и проявляющимся множеством разнообразных клинических симптомов и синдромов [1].

До настоящего времени не найден морфологический субстрат ВД, поэтому некоторые исследователи считают, что ВД не может быть самостоятельным заболеванием и ему обязательно должны предшествовать органические поражения желудочно-кишечного тракта, кожи, нервной или других систем [1, 2]. С этой точки зрения, ВД является следствием вторичных изменений при патологии различных органов и систем, т. е. практически никогда не может быть первичным заболеванием, связанным только с нарушениями нейрогуморальной и вегетативной регуляции сосудистого тонуса [3]. Однако существует и диаметрально противоположная точка зрения, согласно которой обосновывается возможность развития своего рода первичной полиэтиологической болезни нарушенной адаптации дисрегуляторного генеза, реализующейся в своих патологических возможностях через вегетативную нервную систему (ВНС) [1, 4].

По данным [1, 5], ВД является функциональным заболеванием, в основе которого

лежат нарушения нейродинамического вегетативного регулирования внутренних органов и сосудов. Однако с методологических позиций разделение на функциональные и органические заболевания весьма условно, так как не может быть только функциональных или морфологических нарушений в отдельности. Структура и функции органа или системы едины, поэтому функциональные отклонения, вероятнее всего, развиваются на фоне морфологических изменений, первоначальное становление которых, возможно, происходит на молекулярном, субклеточном или клеточном уровнях [1, 6]. Выявить последние существующими диагностическими способами не всегда представляется возможным. Однако для врачей-клиницистов подобное деление не лишено оснований, поскольку позволяет оптимально оценивать развивающиеся нарушения и дифференцированно проводить лечебно-профилактические мероприятия с учетом состояния конкретного больного, а не наличия болезни вообще [6, 7].

В связи с этим вызывает интерес исследователей не только поиск путей раннего выявления функциональных изменений со стороны сердца и сосудов еще в детском и подростковом возрасте на этапе «переходных» или «пограничных» состояний, когда еще нет проявлений болезни в ее классической форме, но и решение вопроса о целесообразности использования медикаментозных и немедикаментозных средств восста-

новительного лечения отдельно или в их сочетании [1, 8].

ВД, проявляющаяся в подростковом возрасте (по определению ВОЗ границы подросткового возраста находятся от 10 до 20 лет с подразделением на ранний — от 10 до 14 лет и поздний — после 15-летнего периода), при неблагоприятном воздействии фенотипических факторов может привести к развитию ишемической болезни сердца, атеросклероза или артериальной гипертензии уже в молодом, трудоспособном возрасте [1, 9].

В развитии ВД у подростков особое значение имеет определенная адаптационная уязвимость периода гормональной перестройки, являющегося самостоятельным мощным стрессовым фактором. У подростков в это время наблюдается физиологическая катехоламинергическая и симпатикотоническая гиперактивность и, соответственно, фазический дисбаланс, который при длительном воздействии любого стрессового фактора ведет к появлению разнообразных моторно-вегетативно-трофических нарушений сердца и сосудов [3]. Наиболее характерно сочетание нескольких этиологических факторов. При этом, вероятно, первостепенное значение должно отводиться наследственно-конституциональным особенностям формирования ВНС и уровню функционирования гомеостатического саногенного механизма. Приобретенные же факторы, по-видимому, играют роль пускового механизма, способного спровоцировать манифестацию скрыто протекающей ВД [10].

В настоящее время все большее внимание клиницистов привлекает теоретическая концепция В.В. Скупченко (1985–1990) о существовании фазотонного нейродинамического гомеостаза, убедительно объясняющая патофизиологический механизм происхождения вегетативной дистонии [11]. Согласно этой точке зрения, вегетативный гомеостаз на организменном уровне обеспечивается единством функционирования тонического (парасимпатического) и фазического (симпатикотонического) отделов ВНС, являющихся составной частью фазотонного нейродинамического механизма соматовегетативного регулирования. При этом тонический отдел отвечает за активацию аэробного гликолиза, стимуляцию синтеза РНК и увеличение синтеза белка, активацию генетического аппарата и митотическую активность клеток, активацию анаболических процессов, обеспечивает трофо-

тропный эффект, снижает интенсивность иммунного ответа, способствует увеличению концентрации калия в крови и ослабляет коагуляционные свойства крови. Фазический же отдел оказывает диаметрально противоположное действие: активизирует анаэробный гликолиз, угнетает синтез белков и углеводов, вызывает эрготропный эффект, активизирует катаболические процессы и иммунный ответ, увеличивает концентрацию кальция в крови и способствует активации свертывания крови. Изменение сбалансированности между фазическим и тоническим моторно-вегетативным системоконкомплексом может быть причиной возникновения не только двигательных, но и вегетативных нарушений, проявляющихся в виде болезней дизадаптации [11].

Состояние ВНС в значительной степени определяет саногенетические возможности организма. Изменение вегетативного статуса является одним из основных критериев соматического неблагополучия, что особенно важно в периоде полового созревания, когда в женском организме происходит становление его важнейшей функции — репродуктивной.

Целью настоящей работы было изучение характера ВД у девушек-подростков с патологическим течением периода полового созревания.

**Материал и методы.** Обследовано 114 девушек 13–18 лет с патологическим пубертатогенезом. У 36 больных диагностировано пубертатное маточное кровотечение (ПМК), у 40 — дисменорея (ДМ), у 38 — гипоменструальный синдром (ГС). Состояние ВНС оценивали на основании исследования неврологического статуса, характера вегетативных реакций организма с определением типа ВД, электрофизиологических, доплерометрических показателей. Проводили рентгенографию турецкого седла для исключения патологии гипофиза, выявления эндокраниоза; рентгенографию кисти для оценки костного возраста пациенток и сопоставления его с паспортным, компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию головного мозга по показаниям. Впервые у больных подросткового возраста с ВД на фоне патологии пубертата оценивали электронейромиографические параметры, в частности скорость проведения импульса (СПИ) по двигательным волокнам срединных и большеберцовых нервов. Психологическое состояние пациенток оценивали с использованием опрос-

ника тревоги Спилбергера для определения уровней реактивной (РТ) и личностной (ЛТ) тревожности, характер вегетативных нарушений уточняли на основании изучения анкеты для выявления ВД и результатов спектрального анализа variability сердечного ритма. Все больные были консультированы гинекологом детского и подросткового возраста, изучался гормональный профиль, проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза в динамике наблюдения.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что пубертатогенез у обследованных больных протекал на фоне выраженных отклонений в физическом развитии у 57 (50 %), половом развитии у 63 (55,2 %), нарушений менструальной функции у всех (100 %) обследованных и сопровождался ВД у 96 (84,2 %) из них.

Выявлены симпатикотонический, ваготонический, смешанный типы ВД, характер которых зависел от особенностей гормонального статуса и патологических изменений менструальной функции. У большинства обследованных отмечались вегетативные проявления в виде сердцебиений, «замирания» сердца, ощущений похолодания, онемения кистей, стоп, повышенная утомляемость, нарушения сна. Наиболее выраженными эти признаки были у подростков с ПМК на фоне постгеморрагической анемии и у девушек с ваготонической формой ДМ с болевым синдромом средней степени тяжести. У 25 % больных с ПМК и у 18 % пациенток с ГС имелся вестибулярный горизонтальный нистагм, усилившийся при проведении ортостатических проб. У этих девушек констатированы изменения индекса ЛГ/ФСГ, снижение уровней эстрадиола и прогестерона. У подростков в 84,2 % случаев были выявлены различные варианты ВД по гипо-, гипертоническому и кардиальному типу, требующие коррекции.

При ВД по гипотоническому типу отмечались вагоинсулярные пароксизмы, сопровождающиеся обмороком, которые возникали чаще на фоне эмоционального перенапряжения, испуга, длительного ортостаза с кратковременной потерей сознания, урежением пульса и похолоданием конечностей. В межприступный период наблюдалось отсутствие местной или диффузной потливости, головокружение, головные боли давящего характера с локализацией в области темени и затылка, особенно в утренние часы. Отмечено приходящее нару-

шение зрения, выраженная астенизация в виде вялости, слабости, повышенной утомляемости.

При ВД по гипертоническому типу подростки чаще предъявляли жалобы на головную боль умеренного, давящего или пульсирующего характера вследствие физической или психоэмоциональной перегрузки, которая исчезала после отдыха или приема анальгетиков, спазмолитиков и седативных средств.

У девушек с ВД по кардиальному типу отмечались боли в области сердца различного характера и продолжительности, часто провоцирующим фактором оказывалось нервно-психическое или физическое перенапряжение. Боль обычно купировалась приемом седативных средств или проходила самостоятельно после отдыха. При выраженной кардиалгии боль дифференцировали с межреберной невралгией, последствиями остеохондроза шейно-грудного отдела позвоночника, миофасциальными болями.

Оценка нейродинамического вегетативного регулирования с помощью кардиоинтервалографии по Р.М. Баевскому в зависимости от характера патологии менструальной функции показала следующее. В 68 (59,7 %) случаев исходный вегетативный тонус соответствовал гиперсимпатикотоническому типу (что наблюдалось чаще у девушек с ПМК). У 26 (22,8 %) подростков установлен эйтонический тип регуляции (чаще у пациенток с ГС). У 20 (17,5 %) обследованных выявлен ваготонический тип регуляции, что чаще всего диагностировалось у больных с ДМ.

У всех подростков с ВД независимо от клинических вариантов течения выявлялся «синдром общей дизадаптации» в виде повышенной утомляемости, снижения физической активности, повышенной чувствительности к изменению метеоусловий, вялости, пониженной работоспособности, сниженной памяти, изменения чувствительности адренорецепторного аппарата сосудов и сердца.

Указанные неврологические изменения на фоне гормонального дисбаланса сопровождалось нарушениями гемодинамики в сосудах головного мозга. При этом данные ультразвуковой доплерографии МАГ и ТКД выявили нарушения мозгового кровотока различной степени тяжести у 84 из 114 обследованных.

Результаты исследования электронейромиографических параметров у обследо-

ванних больных показали, що СПИ по двигательним волокнам срединних і більшої частини периферичних нервов у більшості обстежених с ВД на фоні ПМК значимо змінено. Частіше відзначалося їх зниження.

### Висновки

Течение пубертатного періоду у дівчат-підлітків з неврологічними порушеннями має свої особливості. Період статевого дозрівання у обстежених больных протікав на фоні значимих відхилень у фізичному, статевому розвитку, порушень менструальної функції і супроводжувався вираженими проявами вегетативної дисфункції у 96 (84,2 %) із

них. Виявлені зміни, характеризуються патологічними відхиленнями у фізичному, статевому розвитку і становленні менструальної функції, відображають гормональний дисбаланс організму в процесі його формування і залежать від характеру вегетативної дисфункції. Вказане диктує необхідність комплексного багатопланового обстеження таких больных для подальшого лікування невропатологом і гінекологом одночасно.

Це тим більше необхідно, що вегетативна дисфункція є найпоширенішою і залишається найнепередбачуванішою по різноманітності проявів і наслідків захворюванням молодого віку.

### Література

1. Вегетативні розлади: клініка, діагностика, лікування / [за ред. А. М. Вейна]. — М. : Мед. інформ. агентство, 2003. — 749 с.
2. Спивак Е. М. Клініко-патогенетичні варіанти і основи формування вегетативної дисфункції в ранньому і дошкольному дитячому віці : автореф. дис. на соискание уч. степені д-ра мед. наук / Е. М. Спивак. — Н. Новгород, 1993. — 46 с.
3. Скворцов И. А. Развитие нервной системы у детей (нейроонтогенез и его нарушения) / И. А. Скворцов. — М. : Наука, 2000. — 200 с.
4. Баранов А. А. Состояние здоровья детей и подростков в современных условиях / А. А. Баранов // Российский педиатрический журнал. — 1998. — № 1. — С. 5–8.
5. Белоконов Н. А. Подходы к диагностике синдрома вегетососудистой дистонии у детей / Н. А. Белоконов, С. Б. Шварков, Г. Г. Осокина // Педиатрия. — 1986. — № 1. — С. 37–41.
6. Барашнев Ю. А. Перинатальная неврология / Ю. А. Барашнев. — М. : Триада-Х, 2001. — 638 с.
7. Бурчинский С. Г. Новые возможности нейропротекции / С. Г. Бурчинский // Международный неврологический журнал. — 2006. — № 4. — С. 153–158.
8. Боброва Л. В. Перинатальные поражения нервной системы у детей // Актуальные проблемы детской и взрослой неврологии / Л. В. Боброва. — Красноярск, 2000. — С. 53–57.
9. Науменко Л. Л. Когнитивные нарушения у детей с факторами перинатального риска в дошкольном возрасте / Л. Л. Науменко // Материалы VII Всероссийского съезда неврологов. — Казань, 2001. — С. 27.
10. Белоконов Н. А. Болезни сердца и сосудов у детей : в 2 т. / Н. А. Белоконов, М. Б. Кубергер. — М., 1987. — Т. 2. — 1987. — С. 136–197.
11. Скупченко В. В. Фазотонный гомеостаз и врачевание / В. В. Скупченко, Е. С. Милудин. — Самара : СГМУ, 1994. — 256 с.

*М.Ю. Тучкіна*

### ВЕГЕТАТИВНА ДИСФУНКЦІЯ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ З ГІНЕКОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ У ПРОЦЕСІ ПУБЕРТАТОГЕНЕЗУ

Обстежено 114 дівчат 13–18 років з патологією жіночої статеві системи у пубертаті. У 96 (84,2 %) з них діагностовано вегетативну дисфункцію. Виявлені симпатикотонічний, ваготонічний, змішаний типи вегетативної дисфункції, характер яких залежав від особливостей гормонального статусу і патологічних змін менструальної функції. Найбільш виражені клінічні прояви вегетативної дисфункції були у підлітків з пубертатними кровотечами та ваготонічною формою дисменореї з больовим синдромом, супроводжувались гормональним дисбалансом і порушеннями гемодинаміки в судинах головного мозку у більшості обстежених.

**Ключові слова:** вегетативна дисфункція, дівчата-підлітки, гінекологічні порушення.

*М.Yu. Tutchkina*

### AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DYSFUNCTION IN YOUNG GIRLS WITH GYNECOLOGICAL PATHOLOGY IN THE PROCESS OF PUBERTOGENESIS

The 114 girls aged 13–18 years with pathology of the female sexual system in puberty were inspected. And was accompanied by autonomic nervous system dysfunction in 96 cases (84,2 %). The

sympathicotonic, vagotonic and mixed types of autonomic nervous system dysfunction were found out; their character depended upon peculiarities in the hormonal status and pathological changes in the menstrual function. The most marked character of these signs was in adolescents with pubertal uterine bleeding and in girls having the vagotonic form of autonomic nervous system dysfunction with the pain syndrome. The above neurological changes with an underlying hormonal imbalance were accompanied by haemodynamic disturbances in the cerebral vessels with different degrees of severity in the majority of the examined cases.

**Key words:** *autonomic dysfunction, young girls, gynecological disorders.*

*Поступила 17.12.09*

# ХІРУРГІЯ

*В.В. Кучерявченко*

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО І РАНЬОГО ПЕРІОДІВ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ У ПОСТТРАВМАТИЧНИХ ІЗ ТРАВМОЮ ПЕЧІНКИ ПРИ ПОЛІТРАВМІ

*Харківський національний медичний університет*

Проведено аналіз комплексного клініко-лабораторного обстеження пацієнтів зі сполученою травмою печінки на тлі різних підходів до інтенсивної терапії. Виявлено, що ступінь порушення й тривалість реакцій імунної системи при травматичній хворобі визначаються адекватністю дезінтоксикаційної терапії й розвитком ускладнень. Патогенетично обґрунтованим є призначення в комплексі інтенсивної терапії препаратів, що справляють чітку антитоксичну дію.

**Ключові слова:** *травма печінки, імунна система, інтенсивна терапія.*

Серед травм мирного часу велике місце займають ушкодження внутрішніх органів [1]. Питома вага закритих ушкоджень живота в структурі травми становить, за даними сучасних авторів, 9–17 % [2].

Серед потерпілих із політравмою ушкодження печінки зустрічаються в 45–54 % випадків [1], характеризуються тяжкістю, сполученістю [3] та значною частотою ускладнень [4]. Летальність при них складає 52–75 % [5], 61 % якої пов'язано з розвитком синдрому ендогенної інтоксикації і, як наслідок, поліорганної недостатності. Найчастіше це відбувається при ушкодженні печінки IV–V ступенів, що становить 43,6 % усіх травм органу [6].

У літературі дотепер дискутується питання щодо ініціюючих факторів виникнення печінкової дисфункції/недостатності у хворих із травматичним ушкодженням печінки при політравмі [6], особливо про безпеку порушення її дезінтоксикаційної функції за умов залученості до патологічного процесу 60–80 % печінкової паренхіми [1]. Це робить необхідним створення так званого «режиму охорони органу», який сприяє нівеляції патологічних впливів у найближчому післяопераційному періоді. Оскільки середні терміни розвитку дисфункції/недостатності печінки коливаються від 3 до 7 діб [4] і саме об'єм ушкодженої тканини органу визначає їх тяжкість [3], головною умовою вибору тактики лікуван-

ня є чітке уявлення про показники, які характеризують стан печінкової паренхіми і свідчать на користь того чи іншого ступеня тяжкості перебігу патологічного процесу в органі. Відомо, що серед головних ускладнень травматичної хвороби центральне місце займає виникнення ендогенної інтоксикації з подальшим можливим розвитком поліорганної недостатності [5].

Тому необхідним є встановлення термінів початку «обвалу» імунологічних показників і виникнення вторинних ускладнень. При виборі адекватної діагностичної тактики особливий інтерес для нас становили дані про наявність маркерів ендогенної інтоксикації у співвідношенні з імунологічним станом організму у хворих із травматичним ушкодженням печінки при політравмі. Ураховуючи, що при тяжкій травмі печінки залишається досить мала кількість функціонуючих гепатоцитів, ми вважаємо актуальним вивчення цих показників для визначення найбільш ефективного комплексу інтенсивної терапії.

Метою дослідження було підвищення ефективності лікування хворих з травмою печінки при політравмі шляхом удосконалення компонентів інтенсивної терапії.

**Матеріал і методи.** Проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження та лікування 90 потерпілих з травмою печінки при політравмі у віці від 18 до 50 років з тяжкістю травми за шкалою ISS (33,61±

4,60) бала, що перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні політравми та анестезіології з ліжками інтенсивної терапії для хворих з поєднаною травмою Харківської міської клінічної лікарні швидкої і невідкладної медичної допомоги. Всі потерпілі були розподілені на три рандомізовані групи по 32, 32 і 26 пацієнтів відповідно.

Всім потерпілим групи 1 інтенсивну терапію проводили за загальноприйнятою схемою. Постраждалим групи 2 додатково з першої доби перебування в стаціонарі вводили 40 % розчин глутаргіну у дозі (28,57 ± 2,75) мг/кг маси тіла двічі на день з інтервалом 12 годин протягом усього періоду дослідження (14 діб). У пацієнтів групи 3 схему лікування пацієнтів групи 2 було доповнено сеансами мембранного плазмаферезу на апараті «Гемофенікс» за допомогою плазмодіфільтра «Роса» компанії «Трекпор Технологі» (Росія) [7]. Одному хворому проводили від 2 до 4 процедур з інтервалом 2 доби починаючи з 7-го дня інтенсивної терапії.

Обстеження хворих виконували з використанням клінічних, біохімічних, імунологічних та статистичних методів дослідження. Для оцінки достовірності відмінностей використовували t-критерій Стьюдента. При  $p < 0,05$  відмінності розглядалися як статистично достовірні.

**Результати та їх обговорення.** За даними наших досліджень, основним видом механогенезу травми печінки є ДТП, які становлять 71,1 % серед усіх інших її причин. У чоловіків вона зустрічається не менш ніж в 1,5 рази частіше, ніж у жінок. 42,2 % пацієнтів госпіталізується протягом першої години. Сполучаючись у більшості випадків з розривами селезінки (92,2 %) і нирок (20 %), найбільш часто (у 17,8 %) ушкодження органа зустрічається при торакоабдомінальному варіанті політравми. Заочеревинна гематома є досить патогномнічною для травми печінки і представлена в більшості випадків (44,4 %) дрібними крововиливами.

Основним ускладненням травми печінки є госпітальна пневмонія, яка розвивається в середньому у 75,6 % потерпілих, недостатність печінки, яка складає в середньому 63,3 %, та ентеральна недостатність, на частку якої припадає 61,1 % випадків. При цьому на частоту їх розвитку механогенез травми печінки, її поєднаність та значення індексу ISS суттєво не впливають. Факт розвитку ускладнень залежить переважно від наданих хворому компонентів інтенсивної терапії.

Під час дослідження нами було відмічено, що масивне ушкодження печінкової паренхіми навіть на тлі застосування досить високих доз патогенетичного гепатопротектора перебуває у «режимі охорони» лише протягом першого тижня перебування у стаціонарі (таблиця).

Починаючи з 7–8-ї доби лікування компенсація печінкових функцій, які весь час знаходилися під тиском маркерів синдрому ендогенної інтоксикації, у хворих групи 1 різко переходила у декомпенсацію з різким розвитком у переважній більшості випадків печінкової недостатності. У пацієнтів групи 2 компенсація більш повільно трансформувалася в суб- або декомпенсацію з розвитком дисфункції або недостатності печінки. Ці зміни супроводжувалися різким зниженням захисних сил організму, появою ознак імунodefіциту і виникненням вторинних гнійних ускладнень.

При проведенні статистичного аналізу гуморальних маркерів синдрому ендогенної інтоксикації було визначено, що до 7-го дня лікування за умов застосування глутаргіну їхній вміст у крові не є критичним і не свідчить на користь додаткового використання еферентних методів детоксикації. Але починаючи з 8–9-ї доби лікування відбувається нібито їх прорив з різким виникненням дисфункції/недостатності печінки, що ми пояснюємо саме порушенням компенсаторних можливостей органа. Все це, у свою чергу, призводить до погіршення біохімічних показників і різкого зниження загальної опірності організму, про що свідчить динаміка імунних показників у хворих груп 1 і 2. Саме високий вміст маркерів ендогенної інтоксикації у крові на тлі різко зниженої імунорезистентності за умов наявності скомпрометованої печінкової паренхіми сприяє виникненню вторинних ускладнень травматичної хвороби.

Проведене нами дослідження показало, що показники, які б змінювалися у першу добу і корелювали з фактом подальшого розвитку дисфункції/недостатності печінки, відсутні взагалі, як і абсолютні її критерії в ранньому періоді травматичної хвороби. Також було повністю виключено діагностичну цінність показників загальної гіпопротеїнемії, аспарагінової трансамінази, фібриногену, часу рекальцифікації плазми в оцінюванні патологічного процесу у печінковій паренхімі у хворих з травмою печінки при політравмі. У свою чергу, альбуміно-глобуліновий коефіцієнт є, навпаки, високопатогно-

## Динаміка основних маркерів стану печінкової паренхіми

Показник	Доба	Група хворих		
		1-ша (n=32)	2-га (n=32)	3-тя (n=26)
ЛШ, у. о.	1-ша	3,30±0,20	2,80±0,40	3,00±0,11
	3-тя	5,60±1,40	4,36±1,12	4,29±1,31
	5-та	8,80±1,60	6,22±1,20*	5,98±1,35
	9-та	8,25±2,08	5,54±2,08*	3,05±1,16 <sup>#</sup>
	11-та	4,87±2,12	3,33±1,41	1,65±0,45 <sup>#</sup>
	14-та	5,33±1,95	2,64±1,72*	1,02±0,36 <sup>#</sup>
МСМ, у. о.	1-ша	0,403±0,081	0,383±0,081	0,375±0,058
	3-тя	0,484±0,040	0,450±0,073	0,482±0,043
	5-та	0,762±0,172	0,694±0,045	0,715±0,096
	9-та	0,862±0,126	0,705±0,092	0,420±0,052 <sup>@</sup>
	11-та	1,122±0,153	0,716±0,114*	0,322±0,033 <sup>@</sup>
	14-та	0,978±0,215	0,662±0,164*	0,298±0,041 <sup>@</sup>
ЦК, у. о.	1-ша	52,26±12,8	50,45±15,26	53,22±9,34
	3-тя	65,23±10,41	61,62±8,35	59,38±14,07
	5-та	72,31±22,52	69,73±19,75	70,25±15,08
	9-та	95,25±24,17	86,01±18,45	60,32±9,88*
	11-та	92,82±20,35	79,55±12,54*	52,37±7,42 <sup>#</sup>
	14-та	81,26±15,75	62,33±8,11*	46,21±5,01*
Сечовина, ммоль/л	1-ша	6,22±1,53	6,86±2,07	6,16±1,40
	3-тя	7,39±2,33	8,13±3,43	7,44±2,27
	5-та	6,11±1,88	7,31±2,75	6,04±1,32
	9-та	4,39±1,26*	7,59±2,79 <sup>#</sup>	5,91±1,78
	11-та	4,07±1,10*	7,25±3,55 <sup>#</sup>	5,55±1,48*
	14-та	3,25±1,02*	7,43±2,29 <sup>#</sup>	5,39±1,13*
Загальний білірубін, мкмоль/л	1-ша	15,26±5,45	12,75±7,02	14,36±6,81
	3-тя	16,31±7,86	14,52±8,22	13,28±6,62
	5-та	18,23±8,45	13,25±4,88	14,16±5,08
	9-та	24,44±11,72	16,26±8,45	13,34±8,21
	11-та	23,25±9,32	15,08±6,26	10,35±3,51*
	14-та	19,82±5,24	13,67±4,21	10,22±4,75
АЛТ, мкмоль/год·мл	1-ша	1,62±1,09	1,48±0,98	1,57±0,47
	3-тя	1,33±0,55	1,29±0,53	1,29±0,34
	5-та	1,71±1,03	1,27±0,60	1,34±0,55
	9-та	1,49±0,98	0,76±0,55 <sup>#</sup>	0,67±0,41
	11-та	0,98±0,36	0,72±0,55*	0,66±0,21*
	14-та	0,98±0,51	0,69±0,32*	0,44±0,15 <sup>#</sup>

Примітка. Достовірність відмінності показників між групами: \* p<0,05; # p<0,01; @ p<0,001.

монічним у визначенні стану гепатоцитів. Його значення на 9-ту добу 0,88–1,19 свідчать про недостатність печінки, 1,19–1,36 —

про її дисфункцію. На 11-ту добу ці параметри складають 0,90–1,14 і 1,14–2,20, на 14-ту — 1,08–1,23 і 1,23–2,18 відповідно.

Виявлено, що рівень сечовини, глюкози, загального білірубину, аланінової трансамінази не є значущими при вирішенні питання про ступінь порушення функціонального стану печінки, але величини їх змін при його розвитку вказують на великий ступінь тяжкості і часто є наслідком уже самої дисфункції/недостатності органа.

#### Висновки

1. Формування реакцій імунної системи на політравму починається вже в гострому

періоді травматичної хвороби. Ступінь їхніх порушень і тривалість визначаються адекватністю дезінтоксикаційної терапії й розвитком ускладнень.

2. Важливим моментом при проведенні інтенсивної терапії в потерпілих із травматичним ушкодженням печінки при політравмі є профілактика й зменшення проявів ознак ендогенної інтоксикації, що найбільш ефективно досягається застосуванням універсального гепатопротектора разом із мембранним плазмаферезом.

#### Література

1. Шано В. П. Эндогенная интоксикация и синдром системного воспалительного ответа при критических состояниях / В. П. Шано, А. Н. Несторенко, Т. В. Джоджуа // Боль, обезболивание и интенсивная терапия. — 2000. — № 1 (Д). — С. 75–77.
2. Замятин П. М. Хірургічна тактика у постраждалих з політравмою при домінуючому ушкодженні паренхіматозних органів черевної порожнини / П. М. Замятин // Шпитальна хірургія. — 2004. — № 4. — С. 164–166.
3. Калинин О. Г. К патогенезу травматической болезни / О. Г. Калинин, А. О. Калинин // Проблемы военного здравоохранения. — К.: Янтар, 2002. — С. 34–43.
4. Корчиков Д. Г. Еще раз о терминологии и классификации множественных и сочетанных повреждений / Д. Г. Корчиков, А. И. Чемирис, А. В. Кудлевский // Проблемы военного здравоохранения. — К.: Янтар, 2002. — С. 58–64.
5. Антонюк М. Г. Епідеміологія закритої торакоабдомінальної травми / М. Г. Антонюк // Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можая. — 2002. — Т. 3, № 4. — С. 23–27.
6. Шок при травматических повреждениях / Ф. С. Глумчер, А. В. Макаров, Г. Г. Суслов, С. А. Дубров // Політравма — сучасна концепція, надання медичної допомоги: І Всеукр. науч.-практ. конф. з міжнар. участю: тез. докл. — К., 2002. — С. 13–14.
7. Урман М. Г. Травма живота / М. Г. Урман. — Пермь: ИПК «Звезда», 2003. — 259 с.

#### В.В. Кучерявченко

#### ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ КАРТИНЫ ОСТРОГО И РАННЕГО ПЕРИОДОВ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ПОСТРАДАВШИХ С ТРАВМОЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ПОЛИТРАВМЕ

Проведен анализ комплексного клинико-лабораторного обследования пациентов с сочетанной травмой печени на фоне различных подходов к интенсивной терапии. Выявлено, что степень нарушения и продолжительность реакций иммунной системы при травматической болезни определяются адекватностью дезинтоксикационной терапии и развитием осложнений. Патогенетически обоснованным является назначение в комплексе интенсивной терапии препаратов, оказывающих четкое антиоксидантное действие.

**Ключевые слова:** травма печени, иммунная система, интенсивная терапия.

#### V.V. Kucheryavchenko

#### THE PARTICULARS OF THE CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF THE MULTIPLE TRAUMA PATIENTS WITH TRAUMATIC HEPATIC INJURY

The complex of clinical and laboratory examination in patients with hepatic injury on the base of different therapy strategies was analyzed. It was found, that the time and severity of immune system reactions in traumatic disease depend on the efficacy of antitoxic therapy and complications. It was shown, that pathogenic treatment of such patients should include antitoxic drugs.

**Key words:** hepatic injury, immune system, intensive therapy.

Поступила 15.01.10

*В.Н. Лыхман*

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ ПНЕВМОТОРАКСОМ

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

Изучены результаты хирургического лечения 305 пострадавших с посттравматическим пневмотораксом, у 18 в целях аэростаза использовали видеоторакоскопию.

**Ключевые слова:** *посттравматический пневмоторакс, хирургическое лечение, видеоторакоскопия.*

При повреждениях груди дренирование плевральной полости остается основным методом оперативного лечения наряду с неотложной торакотомией. Осложнения дренирования и его неэффективность составляют от 3 до 25 %, что в дальнейшем требует хирургического лечения [1–4]. В настоящее время значительный прогресс торакальной хирургии связан с использованием видеоторакоскопических технологий, однако их применение при травмах груди существенно затруднено, так как обязательным условием выполнения видеоторакоскопии является гемодинамически стабильное состояние пациента [1, 5–8].

При изолированной травме груди без критических нарушений витальных функций (прежде всего дыхания и кровообращения) и показаний для экстренной торакотомии после выявления клинико-рентгенологических признаков пневмоторакса лечебно-диагностическая видеоторакоскопия может быть проведена практически всегда. Причем ее можно выполнять не только в условиях общей анестезии с интубацией трахеи, но и под местным (субплевральным и межреберным) обезболиванием [1, 4, 5, 9].

Данные различных авторов о показаниях к торакоскопии при травмах груди нередко носят противоречивый характер. Этот вопрос у пациентов с травмой груди, сопровождающейся шоком, изучен недостаточно полно и является особенно важным.

Целью работы явилось изучение результатов применения видеоторакоскопических методов лечения при травматическом пневмотораксе.

**Материал и методы.** Травму легкого с внутриплевральными нарушениями мы наблюдали у 305 пострадавших, которые составили 64,9 % наблюдений от всех больных с закрытыми повреждениями груди.

Выделение группы пострадавших с посттравматическим изолированным пневмотораксом — 88 больных (28,9 %) — являлось условным, так как при травмах груди, особенно с повреждением реберного каркаса, встречается довольно редко — небольшое количество крови, не влияющее на тактику обследования и лечения, обычно в плевральной полости. Наиболее патогномичным и частым признаком разрыва легкого являлся пневмоторакс. Мы пользовались общепринятой классификацией пневмоторакса. В зависимости от наличия и характера сообщения с внешней средой различали закрытый, открытый и клапанный пневмоторакс, а по степени коллапса легкого — ограниченный, когда легкое было сдавлено не более чем на 1/3 объема, средний — не более чем на 1/2 объема, большой — более чем на половину объема, и тотальный, когда легкое было полностью коллабировано.

Тотальный или большой пневмоторакс был выявлен у 6 больных (7,1 % наблюдений, средний — у 38 пострадавших (44,7 % наблюдений). При этом различные доли легкого могли спадаться в различной степени. Такие изменения относительно легко выявлялись при рентгеноскопии или рентгенографии грудной клетки. Ограниченный пневмоторакс (43 пострадавших; 50,1 % наблюдений) характеризовался разнообразием рентгенологической картины, которая зависела от локализации повреждения, количества воздуха, попавшего в плевральную полость, наличия и расположения сращений между плевральными листками. У 3,5 % пострадавших (3 наблюдения) был выявлен двусторонний травматический пневмоторакс.

Рентгенологические методы исследования оказались достаточными для диагностики травматического пневмоторакса. Бо-

лее того, полипозиционная рентгеноскопия позволяла выбрать место на грудной стенке для инвазивного воздействия в целях эвакуации воздуха из плевральной полости даже при малых его количествах. Другие методы диагностики, в том числе и ультразвуковые, не имели существенных преимуществ в диагностике пневмоторакса.

Взаимосвязи, возникающие в процессе травмы между бронхиальным деревом, легочной тканью и полостью плевры определяли характер пневмоторакса. У большинства пострадавших пневмоторакс был закрытым — у 81 (95,3 % наблюдений). Наличие клапанного механизма у 4 больных (4,7 % наблюдений) привело к развитию напряженного пневмоторакса.

**Результаты и их обсуждение.** Лечебно-хирургические мероприятия у пострадавших с травматическим пневмотораксом были направлены на устранение повреждений реберного каркаса (8,4 % наблюдений), восстановление адекватной проходимости дыхательных путей (12,6 % наблюдений), эвакуацию воздуха из плевральной полости и расправление легкого. Варианты лечения пневмоторакса были различными.

Симптоматическое лечение с динамическим рентгенологическим контролем проведено у 8 пациентов с незначительным количеством воздуха в плевральной полости. Рентгенологический контроль осуществляли ежедневно в течение 2–3 суток. У 4 из них симптоматическое лечение успеха не имело. Динамическое рентгенологическое исследование свидетельствовало либо о сохранении ограниченного пневмоторакса, либо о нарастании количества воздуха в плевральной полости. При этом у 3 больных за время динамического наблюдения нарастание пневмоторакса было столь значительно, что привело к острой дыхательной недостаточности. Сохранение в течение нескольких суток или увеличение объема пневмоторакса являлось критерием отказа от выжидательной тактики с переходом к другим методам лечения — пункции или дренированию плевральной полости.

У 24 больных с травматическим ограниченным пневмотораксом, в том числе у 3 пациентов после симптоматического лечения, были произведены лечебные пункции. У 15 пострадавших плевральная пункция была однократной, в остальных наблюдениях было выполнено от 2 до 5 последовательных пункций. Более чем у 30 % больных при помощи лечебных пункций не удалось распра-

вить легкое. Основным критерием отказа от пункционного лечения с переходом к другим методам лечения являлось отсутствие герметизма в плевральной полости при сохраняющемся пневмотораксе рентгенологически.

Удалось добиться выздоровления у пострадавших с травматическим пневмотораксом, которым было осуществлено дренирование плевральной полости, без применения дополнительных методов лечения в 70,5 %. Осложнения, связанные с дренированием плевральной полости, были в 4,8 % наблюдений.

С лечебно-диагностической целью у 26 (29,5 %) больных с обильным поступлением воздуха по плевральным дренажам произведена лечебная торакоскопия (8 наблюдений) или видеоторакоскопия (18 наблюдений). При этом были выявлены следующие повреждения: раны легкого вследствие травмы отломками ребер (18 наблюдений), разрывы легкого в области спаек (4 наблюдения), разрывы буллезно-измененных участков легкого (4 наблюдения).

В целях аэростаза были выполнены коагуляция поврежденных участков легкого — в 8 наблюдениях, клипирование ран легкого — в 2 наблюдениях, атипичная резекция легкого — в 16 наблюдениях. Все эндоскопические вмешательства заканчивали адекватной постановкой дренажных трубок.

Искусственная вентиляция легких во время видеоторакоскопии при сочетанной травме груди может быть с раздельной интубацией правого или левого главного бронха. Для этих целей использовали двухпросветные интубационные трубки типа Карленса, Уайта и Гордона–Грина, позволяющие поддерживать коллапс легочной ткани на стороне операции, сохраняя при этом полную вентиляцию здорового легкого.

Выполнение видеоторакоскопии при травматическом пневмотораксе оказалось эффективным. Выздоровление было достигнуто у всех больных без применения дополнительных методов лечения. Осложнений в послеоперационном периоде не было.

Таким образом, при закрытых травмах груди пневмоторакс являлся наиболее частым клинико-рентгенологическим проявлением разрыва легкого. Лечебная тактика была направлена на своевременное, возможно, раннее, удаление воздуха из плевральной полости. Высокую эффективность адекватного дренирования при травматическом пневмотораксе подтверждают наши

наблюдения. Так, у 70,5 % наблюдаемых больных основным методом лечения пневмоторакса было дренирование плевральной полости, которое являлось альтернативой повторным пункциям в случаях незначительного поступления воздуха через дефекты в легком.

К видеоторакоскопическим методам лечения прибегали с лечебно-диагностической целью при обильном поступлении воздуха по дренажным трубкам без тенденции к расправлению легкого. Выбранная тактика при травматическом пневмотораксе ока-

залась оправданной — у 81 (95,2 %) больного достигнуто выздоровление. Осложнения в процессе лечения возникли у 3,9 % пострадавших, большинство из которых были переведены в клинику Института из различных учреждений города и области. Общая летальность среди пострадавших с травматическим пневмотораксом составила 1,2 % (1 наблюдение). Причиной смерти явились тяжелые сочетанные травмы груди и живота, черепно-мозговая травма, а не осложнения, возникшие вследствие лечения травматического пневмоторакса.

### Литература

1. Неотложная хирургия груди и живота / под ред. Л. Н. Бисенкова. — СПб. : Гиппократ, 2002. — 168 с.
2. Флорикян А. К. Ошибки, опасности и осложнения трансторакального дренирования плевральной полости при травме / А. К. Флорикян, Г. О. Григорьян, Р. А. Флорикян // Харківська хірургічна школа. — 2002. — № 1 (02). — С. 63–68.
3. Lonner J. H. Polytrauma in the elderly / J. H. Lonner, K. J. Koval // Clin. Orthopaed. And Relat. Research. — 1995. — V. 318. — P. 136–143.
4. Gobiet W. Influence of polytrauma on rehabilitation and outcome in patients with severe head-injury / W. Gobiet // Zentr. Fur Chir. — 1995. — Bd. 120, № 7. — S. 544–550.
5. Авилова О. М. Торакоскопия в неотложной грудной хирургии / О. М. Авилова, В. Г. Гетьман, А. В. Макаров. — К., 1986. — 128 с.
6. Вагнер Е. А. Хирургическая тактика при тяжелой сочетанной травме груди в раннем периоде травматической болезни (диагностика, лечение, исходы) / Е. А. Вагнер, В. А. Брунс // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н. Пирогова. — 1998. — № 2. — С. 3–7.
7. Николаев Н. Е. Лечебно-диагностические приемы в неотложной хирургии : [метод. рекомендации] / Н. Е. Николаев. — Минск, 2001. — 21 с.
8. Brongel L. One-day surgery in multiple trauma patients / L. Brongel // Przegląd lekarski. — 2000. — Т. 57, № 5. — P. 133–135.
9. Brooks J. S. J. Diagnostic surgical pathology / J. S. J. Brooks ; [ed. by S. S. Sternberg]. — [3<sup>rd</sup> ed.]. — Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 1999. — P. 131–221.

**В.М. Лухман**

#### ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПОСТТРАВМАТИЧНИМ ПНЕВМОТОРАКСОМ

Вивчено результати хірургічного лікування 305 постраждалих з посттравматичним пневмотораксом, у 18 з метою аеростазу використовували відеоторакоскопію.

**Ключові слова:** посттравматичний пневмоторакс, хірургічне лікування, відеоторакоскопія.

**V.N. Lyhman**

#### SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH POSTTRAUMATIC PNEUMOTHORAX

Results of surgical treatment of 305 patients with posttraumatic pneumothorax were studied, in 18 of whom with the purpose of aerostasis videothoracoscopic interventions were used.

**Key words:** posttraumatic pneumothorax, surgical treatment, videothoracoscopy.

Поступила 09.12.09

## УРОЛОГІЯ

*В.М. Лісовий, Н.М. Андон'єва, В.В. Бублик, Г.В. Лісова*

ПЕРЕСАДКА НИРКИ У ХВОРОГО  
ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК,  
ЩО ПЕРЕНІС БІЛАТЕРАЛЬНУ НЕФРЕКТОМІЮ  
І ПЕРЕБУВАВ НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМУ ДІАЛІЗІ

*Харківський національний медичний університет*

*Харківський обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала*

Представлені етапи підготовки, що передують родичевій трансплантації, у пацієнта з вродженою аномалією розвитку сечовивідної системи. Проведення перитонеального діалізу, а також виконання білатеральної нефректомії в комплексі заходів з підготовки до пересадки нирки забезпечили позитивні короткострокові та віддалені результати трансплантації.

**Ключові слова:** *родичева трансплантація, перитонеальний діаліз, хронічна хвороба нирок, аномалія сечовивідної системи.*

Сьогодні частота хронічної ниркової недостатності (ХНН) коливається в різних країнах у межах від 100 до 600 випадків на 1 млн дорослого населення [1–3]. В останні десятиліття відмічається стійке збільшення частоти виявлення термінальної стадії хронічної хвороби нирок (ХХН) [1–3].

Лікування пацієнтів з термінальною стадією ХХН представляє одну із найактуальніших проблем клінічної медицини. Існують два шляхи замісної терапії: перший — хронічний діаліз, другий — трансплантація нового працездатного органа. Тим часом навіть найефективніший режим діалізу забезпечує тільки від 10 до 12 % видалення низькомолекулярних речовин стосовно норми, здійснюваної двома здоровими нирками, а видалення високомолекулярних сполук ще нижче [4]. Хронічний діаліз має значну кількість ускладнень, яка прогресує зі збільшенням строку діалізного лікування [5].

У зв'язку із цим у цей час найкращим методом лікування хворих з термінальною стадією ХХН є трансплантація нирки. Цей метод виключає виникнення ускладнень, які з'являються у діалітичних пацієнтів, і істотно поліпшує якість життя останніх.

Сьогодні трансплантація донорської нирки при термінальній стадії хронічної ниркової недостатності являє собою найбільш фізіологічну форму замісної терапії [6]. Одним з найважливіших завдань для забезпечення якості життя пацієнта після трансплантації нирки є підготовка, що включає не тільки адекватний діаліз, а і хірургічне втручання.

У нашому спостереженні показанням для оперативного втручання була аномалія сечовивідної системи — міхурово-сечовідний рефлюкс.

Серед аномалій сечовивідної системи велике значення мають різноманітні варіанти обструктивних уропатій — захворювання, які призводять до порушення відтоку сечі із нирки й надалі до зниження її функціональної здатності, розвитку пієлонефриту й хронічної ниркової недостатності, ранньої інвалідизації й зниження якості життя хворого [7].

До найбільш частих обструктивних уропатій відноситься пузирно-сечовідний рефлюкс (ПМР) — ретроградний заброс сечі із сечового міхура у верхні сечовивідні шляхи. Він зустрічається в 60–75 % хворих з розладами сечовипускання й рецидивуючою сечовою інфекцією [8–10].

Виникнувши в ранньому віці, рефлюкс сприяє формуванню уретерогідронефрозу, приєднанню вторинного пієлонефриту. Внаслідок рефлюкс-нефропатії, що зберігається й після лікування ПМР, ушкоджуються всі структурні компоненти нефрону й може розвинути артеріальна гіпертензія і термінальна ниркова недостатність [11].

*Клінічний випадок.* Пацієнт Ч., 31 рік, надійшов у нефрологічне відділення Обласного клінічного центру урології й нефрології ім. В.І. Шаповала у вересні 2009 року з діагнозом ХХН V ст., аномалія розвитку сечовидільної системи, пухирно-сечовідний рефлюкс, вторинний хронічний пієлонефрит у стадії загострення, артеріальна гіпертензія, дисциркуляторна енцефалопатія II ст. змішаного генезу, анемія, кардіопатія, НК ІІВ ст.

Анамнез захворювання з 11-літнього віку, двічі був оперований урологом із приводу пухирно-сечовідного рефлюкса. Надалі неодноразово лікувався із приводу загострення хронічного пієлонефриту. Різке погіршення стану протягом останніх 6 місяців у зв'язку з наростаючою хронічною нирковою недостатністю. Доставлений за ургентними показниками для нирковозамісної терапії.

Об'єктивно — стан тяжкий. Шкірні покриви й слизові бліді. Периферичні набряки нижніх кінцівок і передньої черевної стінки. Перкуторно легеневий звук із притупленням у нижніх відділах, везикулярний подих. Межі серця розширені вліво до l. axilaris anterior. Серце — ритм галопу, тахікардія, частота серцевих скорочень — 100 уд/хв. Артеріальний тиск — 180/120 мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний, печінка й селезінка не збільшені.

Аналіз крові: еритроцити —  $3,1 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін — 92 г/л, кольоровий показник — 0,9, лейкоцити —  $5,5 \times 10^9$ /л, еозинофіли — 1 %, паличкоядерні — 2 %, сегментоядерні — 62 %, лімфоцити — 7 %, моноцити — 8 %. ШОЕ — 10 мм/год.

Аналіз сечі: білок — 0,091 г/л, питома вага — 1005, рН — 6,0, лейкоцити — 4–6 у полі зору, еритроцити — 8–10 у полі зору, циліндри гіалінові, зернисті. Сечовина — 29,8 ммоль/л, креатинін — 1579,2 мкмоль/л, швидкість клубочкової фільтрації — 10 мл/хв, кальцій сироватки — 1,1 ммоль/л, фосфор — 2,6 ммоль/л. Холестерин — 8,2 ммоль/л, сечова кислота — 0,399 ммоль/л, амілаза крові — 17,1 од/л, сироваткове залізо — 275,7 мкмоль/л, С-реактивний

білок — 4, гематокрит — 29 %, магній — 0,63 ммоль/л.

Рентгенограма органів грудної клітки: легеневі поля прозорі, серцево-судинний пучок без особливостей.

УЗД нирок: нирки в типовому місці, права 10,5×5,7 см, ліва 8,0×4,5 см, паренхіма фрагментами, праворуч 1,2 см, ліворуч до 0,7 см. Чашково-мискова система: праворуч миска до 7,5 см, верхня третина сечовода 7–8 мм, нижня третина праворуч 1,8 см, ліворуч 2,3 см. Сечовий міхур — стінки гіпертрофовані. Висновок: уретерогідронефроз з двох боків, зморщування нирок, затримка сечі.

ЕКГ: гіпертрофія міокарда лівого шлуночка.

Бактеріологічний посів сечі: ентеробактер — 10 тис. мікробних тіл.

У динаміці в пацієнта наростала ниркова недостатність. 05.11.09 після імплантації катетера Тенкхоффа розпочата замісна ниркова терапія методом постійного амбулаторного перитонеального діалізу.

Надалі пацієнт став розглядатися як потенційний реципієнт для трансплантації родичевої нирки від матері, що за результатами типування підходила в якості донорського органа. З урахуванням того, що у пацієнта вроджена аномалія розвитку сечових шляхів, 19.11.09 він був переведений у відділення трансплантації нирки, де зроблена білатеральна нефректомія. 15.12.09 проведена родичева трансплантація від матері до сина. Пересадка проведена у ліву клубову ділянку. Функція трансплантата була негайною. Вилучення нирки й трансплантацію нирки проводили послідовно у двох операційних. Час холодової ішемії склав 30 хв.

При виконанні трансплантації ми строго дотримувалися принципу ідентичності групи крові донора й реципієнта. Для визначення характеру й особливостей кровопостачання нирок на етапі обстеження донора поряд зі стандартно виконуваною аортографією були проведені спіральна комп'ютерна томографія й магнітно-резонансна томографія з ангиографією.

Техніка трансплантації нирки залишилася традиційною. Підбір режиму імуносупресії проводили на підставі комбінованих препаратів (зенапакс, циклоспорин А, селсепт, стероїди) і їхньої індивідуальної переносимості. При цьому враховували вихідний рівень передіснуючих антитіл >15 %, історично позитивний Cross-match поряд з іншими донорами, вік реципієнта, збіг за

гаплотипом HLA. У нашому спостереженні режим імуносупресії після трансплантації нирки від живого донора був менш агресивний, що дозволило уникнути побічних ефектів застосовуваних препаратів.

Проведення родичевої трансплантації дозволило уникнути тривалого періоду очікування донорського органа, вибрати оптимальний період для трансплантації, досягти стійкої ранньої функції трансплантата, обмежитися менш агресивними режимами

імуносупресії, забезпечити гарні коротко-строківі результати та віддалені результати виживаності трансплантата.

Білатеральна нефрэктомія на етапі підготовки до пересадки нирки в реципієнта із ХХН V стадії, що перебував на перитонеальному діалізі, дозволила уникнути ранніх ускладнень після трансплантації й тим самим не тільки поліпшити якість життя пацієнта, а й збільшити тривалість функціонування трансплантата.

### Література

1. ERA-EDTA Registry. Annual Report 2006 / Academic Medical Center, Department of medical informatics. — Amsterdam, 2008. — 34 p.
2. Ansell D. The Ninth Annual Report 2006 [Електронний ресурс] / D. Ansell, T.G. Feest, C. Tomson [et al.]. — The Renal Association : UK Renal Registry, Bristol, UK, 2006. — Режим доступу : [http://www.renalreg.com/Report2006/Cover\\_Frame2.htm](http://www.renalreg.com/Report2006/Cover_Frame2.htm). — Назва з екрану.
3. UK Renal Registry. The Tenth Annual Report. Desember 2007 // [D. Ansell, J. Feehally, T. G. Feest et al.]. — The Renal Association : UK Renal Registry, Bristol, UK, 2007. — 45 p.
4. Даугирдас Д. Т. Руководство по диализу / Даугирдас Д. Т., Блейк П. Дж., Инг Т. С. ; пер с англ. под ред. А. Ю. Денисова и В. В. Шило. — [3-е изд.]. — Тверь : Триада, 2003. — 744 с.
5. Ермоленко В. М. Хроническая почечная недостаточность / В. М. Ермоленко // Нефрология : [руководство для врачей / под ред. И. Е. Тареевой]. — М. : Медицина, 2000. — С. 596–657.
6. Розенталь Р. Донорство в трансплантации органов / Розенталь Р., Сободев В., Сондоре А. — Рига : Звайгзне, 1987. — 167 с.
7. Возіанов О. Ф. Уроджені вади сечових шляхів у дітей / Возіанов О. Ф., Сеймівський Д. А., Бліхар В. Є. — Тернопіль : Укрмедкнига, 2000. — 218 с.
8. Лопаткин Н. А. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс / Н. А. Лопаткин, А. Г. Пугачев. — М. : Медицина, 1990. — 208 с.
9. Яцык П. К. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей / П. К. Яцык, В. М. Звара. — М. : Медицина, 1990. — 183 с.
10. Зоркин С. Н. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей / С. Н. Зоркин // Медицинский научный и учебно-методический журнал. — 2001. — № 3. — С. 29–44.
11. Адаменко О. Б. Отдаленные результаты лечения гидронефроза у детей / О. Б. Адаменко, Ю. Д. Прокопенко // Современные технологии в оценке отдаленных результатов лечения урологической патологии у детей : науч.-практ. конф. детских урологов : материалы конф. — М., 2001. — С. 52.

**В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева, В.В. Бублик, А.В. Лесовая**

#### ПЕРЕСАДКА ПОЧКИ У БОЛЬНОГО С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, КОТОРЫЙ ПЕРЕНЕС БИЛАТЕРАЛЬНУЮ НЕФРЭКТОМИЮ И НАХОДИЛСЯ НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ДИАЛИЗЕ

Представлены этапы подготовки, которые предшествуют родственной трансплантации, у пациента с врожденной аномалией развития мочевыводящей системы. Проведение перитонеального диализа, а также выполнение билатеральной нефрэктомии в комплексе мероприятий по подготовке к пересадке почки обеспечили положительные краткосрочные и отдаленные результаты трансплантации.

**Ключевые слова:** родственная трансплантация, перитонеальный диализ, хроническая болезнь почек, аномалия мочевыводящей системы.

**V.N. Lesovoy, N.M. Andon'eva, V.V. Bublik, A.V. Lesovaya**

#### KIDNEY TRANSPLANTATION AT THE PATIENT WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE WHICH HAS BILATERAL NEPHRECTOMY AND WAS TREATED WITH PERITONEAL DIALYSIS

The stages of preparation which precede related transplantation, at the patient with congenital anomaly of urinary system are presented. Peritoneal dialysis and also bilateral nephrectomy in a complex of actions on preparations for kidney transplantation was provided with the positive short-term and remote results of transplantation.

**Key words:** related transplantation, peritoneal dialysis, chronic kidney disease, anomaly of urinary system.

Поступила 28.12.09

*Н.М. Андон'єва, В.В. Бублик, О.А. Гуц, Г.В. Лісова*

## ОСОБЛИВОСТІ ПРОВЕДЕННЯ НИРКОВО-ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК, ЩО МАЮТЬ СУПУТНЮ ОНКОПАТОЛОГІЮ

*Харківський національний медичний університет*

*Харківський обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала*

Описані 3 клінічні випадки виявлення онкологічної патології у хворих з термінальною стадією хронічної хвороби нирок, що отримували замісну ниркову терапію методом перитонеального діалізу, а саме: раку нирки, передміхурової залози, множинної мієломи. Оптимальний вибір методу спеціального лікування злоякісного новоутворення дозволив досягти регресу онкологічного процесу і продовжити замісну ниркову терапію.

**Ключові слова:** *хронічна хвороба нирок, хронічна ниркова недостатність, замісна ниркова терапія, перитонеальний діаліз, множинна мієлома, рак передміхурової залози, пухлина нирки.*

В Україні триває стабільне підвищення рівня захворюваності на злоякісні новоутворення [1]. Аналіз динаміки ураження населення України злоякісними новоутвореннями свідчить про зростання рівня захворюваності за період 1998–2008 рр. від 316,5 до 331,1 на 100 тис. населення, або на 4,6 %. Кількість хворих, що перебувають на обліку в онкологічних закладах, зросла за вказаний проміжок часу з 746,2 тис. (1496,9 на 100 тис. населення) до 934,2 тис. (2022,3 на 100 тис. населення), тобто на 25,2 % [2–4].

Масштабність проблеми хронічної хвороби нирок (ХХН) підкреслена введенням у 2002 р. цього наднозологічного поняття, яке означає будь-яке ураження нирок тривалістю більше 3 міс незалежно від його характеру й природи [5]. У цей час поширеність ХХН приймає епідемічний характер. Це пов'язано зі зростанням числа хворих на діабет II типу, ожиріння, збільшенням тривалості життя. У США ХХН відмічається у 11 % населення [6, 7]. В Україні на кінець 2008 р. ХХН мали 432,8 тис. мешканців, поширеність склала 938,6 на 100 тис. населення [8]. У своїх кінцевих стадіях ХХН потребує замісної ниркової терапії (ЗНТ), що визначає соціально-економічну значущість проблеми.

За умов значної поширеності випадки поєднання у хворого ХХН з онкологічною патологією є непоодинокими. Враховуючи характер обох станів, такі випадки потребують ретельного підбору тактики лікування для збереження життя хворого.

Проведений аналіз 3 спостережень (2 чоловіків і 1 жінки) у віці від 49 до 58 років, що лікувалися у відділенні нефрології і перитонеального діалізу Обласного клінічного центру урології і нефрології ім. В.І. Шаповала за період з лютого 2007 р. до грудня 2009 р., у яких у процесі лікування перитонеальним діалізом було діагностовано онкологічну патологію.

*Клінічний випадок 1.* Хворий К., 51 рік, страждає на цукровий діабет протягом 20 років. У віці 48 років у хворого виявлена артеріальна гіпертензія. В 2006 р. у хворого розвинулася хронічна ниркова недостатність (ХНН), яка швидко прогресувала, і наприкінці 2007 р. розпочата ЗНТ методом постійного амбулаторного перитонеального діалізу (ПАПД).

У післяопераційному періоді через 2 тижні після імплантації катетера у хворого з'явився біль у поперековій ділянці праворуч, загальна слабкість, наростаюча втрата маси, підвищення температури тіла до 38°C. В загальному аналізі крові: гемоглобін — 85 г/л, лейкоцити —  $25,5 \times 10^9$ /л, ШОЕ — 45 мм/год; С-реактивний білок +++; цукор крові — 17,3 ммоль/л. В аналізі сечі: відносна щільність — 1008, білок — 1,47 г/л, цукор — 55,5 г/л, лейкоцити — 10–17, еритроцити — 10–12 у полі зору, епітелій перехідно-клітинний і нирковий місцями, циліндри гіалінові — 5–7 у полі зору. В біохімічному аналізі крові: креатинін — 850 мкмоль/л, сечовина — 25 ммоль/л, кальцій плазми — 5,4 ммоль/л, загальний каль-

цій — 2,23 ммоль/л, фосфор — 2,69 ммоль/л, загальний білок — 58 г/л, альбумін — 34,7 г/л. Склад глобулінових фракцій крові має зсув у зв'язку з підвищенням рівня  $\gamma$ -глобулінів до 25,4 %, білірубін крові в нормі, підвищений рівень лужної фосфатази.

Проведено бактеріальне дослідження крові та перитонеальної рідини: при триразовому посіві на стерильність не було росту.

При рентгенологічному дослідженні органів грудної клітки має місце ущільнення аорти і гіпертрофія лівого шлуночка, залишкові явища перенесеного плевриту.

За результатами ультразвукового дослідження органів черевної порожнини: нирки в типовому місці, розміром 9,5×5,6 см, паренхіма — 1,0 см, підвищеної ехогенності, праворуч у верхньому полюсі гіпоехогенне утворення 3,2×3,0 см з гіперехогенною ділянкою 1,6 см в структурі; чашково-мискова система не розширена; сечовий міхур — контур чіткий. Висновок: ознаки дифузної патології паренхіми нирки.

КТ/V склав 2,10±0,43, ультрафільтрація — 1,2 л; при дослідженні перитонеальної рідини — лейкоцити 12 в 1 мкл.

Оскільки на етапі підготовки до програми перитонеального діалізу пацієнт пройшов ретельне обстеження, причина стійкої гарячки, лейкоцитоз і симптоми інтоксикації спеціалісти пов'язували з можливим розвитком нагноєння кисти у хворого на цукровий діабет, який отримував перитонеальний діаліз.

Протягом місяця хворому проводили масивну антибактеріальну терапію, яка не привела до позитивних результатів.

З урахуванням клінічних проявів, а також підозри на наявність кисти у верхньому полюсі правої нирки хворому призначено КТ-дослідження, при якому виявлено пухлиноподібне утворення. На серії аксіальних томограм і при мультимедійній реконструкції у проекції верхнього полюса правої нирки визначаються кисти діаметром 4–5 см. Нирки звичайних розмірів, форми, положення. Чашково-мискова система ектазована, паренхіма збережена. Тіней конкрементів не визначається. В заочеревинному просторі множинні парааортальні лімфовузли збільшені до 5–7 мм в діаметрі. Наднирники звичайних розмірів, щільності. У проекції надниркових залоз об'ємних утворень не виявлено.

При повторному УЗ-дослідженні: нирки у типовому місці 9,5×5,6 см, паренхіма до 1 см підвищеної ехогенності. Праворуч у

верхньому полюсі з паренхіми виходить округле гетерогенне утворення з гіперехогенними ділянками і нерівними контурами. У висновках вказане припущення про наявність пухлини правої нирки.

У зв'язку з підозрою на наявність раку проведена нефректомія праворуч. За даними гістологічного дослідження: в зоні одного з полюсів нирки пухлиноподібний вузол 5,2×4,5×4,2 см. Фібозна капсула з поверхні пухлиноподібного вузла знімається з втратою речовини останнього, на іншому протязі знімається легко. Поверхня нирки в ділянці пухлини сіро-рожевого кольору з дрібним крапом вишневого кольору, вогнищево бугриста. На розрізі пухлинний вузол строка того виду за рахунок перемежання сірих, червоних та бурих ділянок. Паренхіма нирки поза пухлиною із чіткими шарами. Порожнинна система звичайної конфігурації, слизова оболонка її тускла, гладка, сіруватого кольору, візуально вільна від пухлини. Мікроскопічно: зернисто-світлоклітинний рак нирки, що проростає у фіброзну капсулу.

Через 7 днів після нефректомії стан хворого покращився, налагодився апетит, нормалізувалася температура тіла. В динаміці знизився лейкоцитоз, ШОЕ, нормалізувався рівень лужної фосфатази,  $\gamma$ -глобулінів. В іншому показники лабораторного дослідження відповідали ХНН V ст., пролонгованою методом ПАПД.

Таким чином, морфологічна картина відповідала результатам передопераційного обстеження. Хворий оглянутий онкоурологом: у хворого світлоклітинний рак правої нирки T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, III ст., II клінічна група. Рекомендована терапія альфа-інтерфероном. Враховуючи наявність внутрішньоочеревинного доступу препарат «Лаферон» у дозі 2 млн МО вводили щоденно протягом перших 3 днів, а у подальшому в дозі 5 млн МО тричі на тиждень протягом 6 місяців інтраперитонеально. Побічні дії при вказаному шляху введення препарату не відмічені.

В катамнезі через 1 рік і 2,5 року після нефректомії за даними повторної КТ відмічалось зменшення в розмірах парааортальних лімфовузлів, даних щодо відновлення онкопроцесу не виявлено, стан хворого стабілізувався, що свідчило про ефективність обраної терапії.

На підставі представлених даних зроблено висновок про те, що у пацієнта з діабетичною нефропатією в стадії ХНН мала місце пухлина нирки — зернисто-світлоклітинний рак. Клінічні ознаки пухлини про-

явилися у післяопераційному періоді після імплантації катетера в черевну порожнину. Хоча на етапі підготовки до ПАПД пацієнт пройшов ретельне обстеження, наявності кисти правої нирки за даними УЗ-дослідження, що була у хворого протягом 6 років, не була приділена належна увага через відсутність клінічних проявів на догоспітальному етапі. В даному спостереженні верифікація пухлини була проведена після зазначених досліджень і її наявність скоріш за все сприяла швидкому прогресуванню ХНН і наростанню симптомів інтоксикації. Труднощі діагностики пухлини були пов'язані з тяжкістю основного захворювання (цукровий діабет), наявністю ускладнень, а також з даними додаткових досліджень, що не дали чіткої картини пухлини.

В даному випадку тяжкість основного захворювання не стала причиною відмови від оперативного лікування, хоча результат операції викликав багато сумнівів. Своєчасно проведена нефректомія дозволила зберегти і забезпечити якість життя пацієнту, який в анамнезі через 2,5 року після операції продовжує працювати.

Операція залишається єдиним методом, що дозволяє розраховувати навилікування і продовження життя при раку нирки. Дане дослідження свідчить про правомірність лікувальної тактики, коли радикальна нефректомія і ЗНТ методом ПАПД дозволили уникнути фатального результату.

*Клінічний випадок 2.* Хворий С., 58 років, страждає на гіпертонічну хворобу з ураженням нирок протягом 15 років. З 2005 р. розвилася швидкопрогресуюча ХНН, у зв'язку із чим з червня 2006 р. почалася ЗНТ методом ПАПД.

Протягом 2,5 року стан хворого був стабільним, процедура ПАПД адекватною (КТ/V становив  $2,30 \pm 0,35$ ), фосфорно-кальцієвий обмін компенсований, відсутня анемія, артеріальний тиск — 140/90 мм рт. ст. без прийому гіпотензивних препаратів, діурез — від 0,3 до 0,4 л, ультрафільтрація — від 1,7 до 2,1 л/добу, що контролювалося щомісяця на амбулаторних візитах. Щорічно хворий був оглянутий урологом з дослідженням простатспецифічного антигену (ПСА).

Стан хворого погіршився в листопаді 2008 р., коли з'явилися слабкість, змінилися лабораторні показники крові: анемія — рівень гемоглобіну — 95 г/л, прискорена ШОЕ — до 85 мм/год, виявлені високі рівні С-реактивного білка — 4,5 од і лужної фосфатази — 340,5 од/л. Підвищилися азоте-

мічні показники: сечовина крові — з 10,0–12,0 до 24,2–26,0 ммоль/л, креатинін крові — з 750,0 до 1020,0 мкмоль/л. Знизилися показники ефективності діалізу (КТ/V — з 2,3 до 2,0). У клінічному аналізі сечі: відносна щільність — 1008, рН — 6,0, білок — 0,37 г/л, лейкоцити — 5–6 у полі зору, еритроцити — одиничні у препараті. Для уточнення причини негативної динаміки в стані пацієнта хворий госпіталізований і дообстежений. За результатами УЗД: нирки —  $9,0 \times 4,5$  см; паренхіма — до 1,2 см, підвищеної ехогенності; чашково-мискова система не розширена; сечовий міхур — контури рівні, сечі немає; простата —  $4,4 \times 3,6 \times 4,4$  см, контури рівні, структура однорідна. Висновок: ознаки вторинного зморщування нирок. При рентгенографії органів грудної клітки видимі патологічні зміни не виявлені. З огляду на виразковий анамнез зроблена фіброгастроудоденоскопія, виявлені ознаки недостатності кардії.

Через 3 дні після госпіталізації у хворого з'явилися дизуричні явища — утруднене сечовипускання (по краплях), різі. У клінічному аналізі сечі: протеїнурія — 0,37 г/л, глюкоза — 138,775 ммоль/л, еритроцити незмінні — 20–50 у полі зору, лейкоцити на 1/2 поля зору. Уперше виявлена гіперглікемія — 21,0 ммоль/л, яка зберігається в глікемічному профілі. Хворий оглянутий ендокринологом, діагностований цукровий діабет II типу, уперше виявлений, вторинно-інсулінозалежний. Призначено інсулін короткої дії в дозі 32 ОД 4 рази на добу внутрішньом'язово.

У зв'язку з гострою затримкою сечі хворий консультований урологом. Per rectum — передміхурова залоза асиметрична, збільшена за рахунок ущільненої правої частки, міжчасткова борозенка згладжена. У зв'язку з гострою затримкою сечі хворому встановлений постійний катетер Фолея, випущено 400 мл сечі. Досліджений РСА — без розведення 28,8 (норма 0–5,5), вільний — 5,2 % (норма вище 10 %).

Проведено тонкогілкову трансректальну біопсію простати. Патогістологічний висновок: рак простати G<sub>2</sub>, сума за Глісоном 5–6. З метою виявлення можливого метастатичного процесу зроблена комп'ютерна томографія органів малого таза — передміхурова залоза розмірами  $3,9 \times 4,2$  см, неоднорідної структури за рахунок наявності дрібних кальцинатів; контури залози нечіткі, навколишня клітковина помірно інфільтрована. Висновок: КТ-ознаки новоутворення

передміхурової залози, даних щодо метастатичного процесу у малому тазі не виявлено.

Пацієнт оглянутий онкоурологом, встановлено діагноз: верифікований локалізований рак простати  $T_{2-3}N_xM_x$ . У зв'язку з тяжкістю основного захворювання радикальна простатектомія не була рекомендована, призначена терапія золотексом 3,6 мг 1 раз на місяць.

Через 2 місяці стан хворого був задовільним, ПСА в межах норми. У клінічному аналізі крові підвищився рівень гемоглобіну до 124 г/л, знизилася ШОЕ до 35 мм/год, С-реактивний білок не виявлений. Вилучено постійний катетер Фолея.

Через 2 роки після виявлення раку передміхурової залози в катамнезі стан хворого стабільний, сечовипускання не порушене (зберігається діурез до 0,5 л/добу). Пацієнт продовжує ПАПД у колишній дозі (процедура адекватна, КТ/V — 2,20±0,17). ПСА в динаміці зберігається нормальним. За результатами УЗД в динаміці — розміри і структура простати без змін (розміри 4,2×3,4×4,3 см, структура однорідна).

На підставі представлених даних зроблено висновок про те, що за кілька місяців до розвиненої гострої затримки сечі, зумовленої раком простати, були непрямі ознаки запальної (у конкретному випадку аутоімунної) реакції організму — адекватний, але знизився з 2,3 до 2,0 показник адекватності діалізу (КТ/V), розвинулась анемія, прискорена ШОЕ, підвищення рівня С-реактивного білка й лужної фосфатази у крові. Це дозволило дообстежити хворого і встановити діагноз до початку процесу метастазування. Можна також зробити висновок про високу ефективність консервативної терапії — хімічної кастрації золотексом.

*Клінічний випадок* З. Хвора С., 49 років, госпіталізована в нефрологічне відділення Обласного клінічного центру урології і нефрології ім. В.І. Шаповала 14.03.07.

Занедужала за місяць до цього. Лікувалася в терапевтичному відділенні центральної районної лікарні із приводу двобічної плевропневмонії. Під час знаходження в ЦРЛ у хворої виявлена протеїнурія 0,27 г/л, креатинін сироватки крові — 1480 мкмоль/л, гемоглобін — 105 г/л, ШОЕ — 70 мм/год, у зв'язку із чим госпіталізована в спеціалізоване нефрологічне відділення.

При надходженні в стаціонар стан хворої середньої тяжкості. Виснажена, шкірні покриви бліді; набряків немає. В легенях ліворуч дихання ослаблене везикулярне.

Діяльність серця ритмічна, систолічний шум на верхівці та у точці Боткіна. Артеріальний тиск — 120/80 мм рт. ст. Печінка збільшена на 2 см.

При додатковому обстеженні: рівень гемоглобіну — 105 г/л, еритроцити —  $3,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитоз —  $9,8 \times 10^9$ /л, прискорена ШОЕ — до 70 мм/год, підвищення рівня азотемії — креатинін — 1100–1250 мкмоль/л, сечовина сироватки крові — 20,3–26,8 ммоль/л, загальний білок сироватки крові — 65,8 г/л. При ультразвуковому дослідженні — ознаки дифузної патології паренхіми нирок, товщина коркового шару — 2 см. На електрокардіограмі — ритм синусовий, порушення внутрішньошлуночкової провідності. Рентгенологічно — правобічний ексудативний плеврит. Дослідження крові на LE-клітини та антинуклеарну ДНК від'ємні.

Враховуючи відсутність нефрологічного анамнезу, помірно виражений сечовий синдром, анемію, що протікала на тлі лихоманки, проводився диференційний діагноз між системним васкулітом на кшталт системного червоного вовчака, синдромом Гудпасчера і мієломною хворобою. Однак, враховуючи результати додаткового обстеження: рівень загального білка крові — 67,9 г/л, рівень кальцію сироватки крові — 1,5 ммоль/л; при рентгенологічному дослідженні плоских кісток черепа, таза патологічних змін не виявлено; консультація гематолога — даних щодо захворювання крові немає; нефробіопсія від 15.03.07 — хронічний інтракапілярний гломерулонефрит зі зморщенням ряду клубочків, встановлено діагноз хронічний гломерулонефрит та вирішено питання про проведення ЗНТ методом перитонеального діалізу, у зв'язку з чим хворій був імплантований катетер Тенкхофа та розпочата терапія ПАПД.

Процедура ПАПД виконувалася адекватно: рівень сечовини сироватки крові — 14,2 ммоль/л, індекс КТ/V складав від 2,1 до 3,2, тижневий кліренс креатиніну — до 66,3 л, діурез — 0, ультрафільтрація — від 1,3 до 2,0 л.

Незважаючи на показники, що свідчили про ефективність ЗНТ методом ПАПД, стан хворої істотно не змінився, наростала анемія — рівень гемоглобіну — 75–80 г/л, еритроцити —  $2,8 \times 10^{12}$ /л, ШОЕ — 65–70 мм/год. У листопаді 2007 р. у хворої вперше з'явилися інтенсивні болі в кістках таза. Наявність протеїнурії, анемії дозволила повторно запідозрити мієломну хворобу і призначити консультацію гематолога. При прове-

денні стернальної пункції виявлена плазмноклітинна метаплазія. Хворій встановлено діагноз множинна міелома GB, дифузійний варіант, але у зв'язку із тяжким станом рекомендовано продовжити лікування у нефролога.

Протягом 2 місяців хвора одержувала поліхіміотерапію: 6 г циклофосфану, 2 г вінкристину, 20 мг метипреду щодня, після чого припинилися болі в кістках, підвищився рівень гемоглобіну сироватки крові.

В катанезі через 3 роки від початку ЗНТ хвора продовжує одержувати ПАПД.

У нашому спостереженні складність діагностики полягала в тому, що в дебюті клінічних проявів захворювання були відсутні деструктивні кісткові зміни, відмічався нормальний рівень кальціємії і протеїнемії. Навіть нефробиопсія не дозволила встановити діагноз, оскільки гістологічна картина

не укладалася в жоден з варіантів мієломної нефропатії.

#### Висновки

Із удосконаленням тактики і технології проведення діалізу виживання пацієнтів із термінальною стадією хронічного захворювання нирок значно підвищилося. Описані спостереження свідчать про те, що своєчасна діагностика та адекватно підібраний метод спеціального лікування злоякісних новоутворень дозволяють не лише продовжити нирково-замісну терапію, стабілізувати стан і подовжити тривалість життя хворого, а й поліпшити його якість. Замісна ниркова терапія може з успіхом застосовуватися в комплексному лікуванні онкозахворювань у хворих на хронічне захворювання нирок з умовою забезпечення адекватної дози діалізу і проведення специфічної терапії в залежності від виду онкопатології.

#### Література

1. *Jemal A. Cancer statistics / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward // CA: Cancer J. Clin. — 2008. — V. 58. — P. 71–78.*
2. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2007–2008 роки : [довідник / гол. ред. В. М. Князевич]. — К., 2009. — 334 с.
3. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 1998 рік : [довідник]. — К., 1999. — 276 с.
4. Рак в Україні, 2007–2008 (захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби) / [гол. ред. І. Б. Щепотін] // Бюлетень Національного канцер-реєстру № 10. — К., 2009. — 105 с.
5. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification / Kidney Disease Outcome Quality Initiative // *Am. J. Kidney Dis.* — 2002. — V. 39 (suppl. 1). — P. 1–266.
6. UK Renal Registry. The Tenth Annual Report. Desember 2007 // [D. Ansell, J. Feehally, T. G. Feest et al.]. — The Renal Association : UK Renal Registry, Bristol, UK, 2007. — 45 p.
7. US Renal Data System: USRDS 2003, Annual Data Report. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2003. — 45 p.
8. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок : 2008 рік / [уклад. Н. О. Сайдакова, Г. С. Владзієвська, Н. О. Козлюк, Є. С. Самусєва ; Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа «Інститут нефрології АМН України» ; гол. ред. М. О. Колесник]. — К., 2009. — 89 с.

*Н.М. Андоньєва, В.В. Бублик, Е.А. Гуц, А.В. Лесовая*

#### ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ПОЧЕЧНО-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ОНКОПАТОЛОГИЕЙ

Описаны 3 клинических случая выявления онкологической патологии у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, которые получали заместительную почечную терапию методом перитонеального диализа, а именно: рака почки, предстательной железы, множественной миеломы. Оптимальный выбор метода специального лечения злокачественного новообразования позволил достичь регресса онкологического процесса и продолжить заместительную почечную терапию.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность, заместительная почечная терапия, перитонеальный диализ, множественная миелома, рак предстательной железы, опухоль почки.

*N.M. Andon'eva, V.V. Bublik, E.A. Guts, A.V. Lisova*

**FEATURES TREATED BY REPLACEMENT RENAL THERAPY AT THE PATIENTS, SUFFERING BY CHRONIC KIDNEY DISEASE, WITH ACCOMPANYING ONCOPATHOLOGY**

The 3 clinical cases of revealing of an oncological pathology at patients with a terminal stage of chronic kidney disease which received replacement renal therapy by a method of peritoneal dialysis, namely a kidney cancer, a prostate cancer, multiple myeloma are described. The optimum choice of a method of special treatment of a malignant new growth has allowed to reach recourse of oncological process and to continue replacement nephritic therapy.

**Key words:** *chronic kidney disease, chronic renal insufficiency, replacement renal therapy, peritoneal dialysis, multiple myeloma, prostate cancer, renal tumor.*

*Поступила 14.01.10*

## ПІТАННЯ ВИКЛАДАННЯ

*С.Ю. Масловский, Т.В. Деева, И.И. Шеститко, Л.В. Самосудова*

### КРЕДИТНО-МОДУЛЬНАЯ СИСТЕМА И МЕНТАЛИТЕТ СТУДЕНТОВ ВОСТОЧНОЙ УКРАИНЫ

*Харьковский национальный медицинский университет*

Рассмотрены проблемы внедрения одного из принципов Болонской системы — кредитно-модульной системы — через призму особенностей менталитета населения восточных областей Украины. Отмечены трудности, с которыми сталкиваются преподаватели и студенты в учебном процессе, проанализированы итоги первых лет работы по кредитно-модульной системе.

**Ключевые слова:** кредитно-модульная система, менталитет, Восточная Украина.

Интеграция высшей школы Украины в европейскую систему образования посредством Болонской системы — решение принятое, и вряд ли имеет смысл на данном этапе обсуждать целесообразность самого этого решения [1]. Смущают, конечно, темпы реформирования, которые явно опережают создание соответствующей материальной базы, и стремление слепо скопировать и перенести принципы Болонской системы на нашу почву. Украинские, так же как и российские, образовательные традиции тесно связаны с традициями отечественной культуры. Именно поэтому они обладают рядом характеристик, обусловленных особенностями менталитета, а именно: наше образование неотделимо от общих ценностей нашей культуры, в том числе от преобладания духовно-нравственного воспитания в образовательном процессе. Нашему образованию всегда были присущи фундаментальность и теоретичность обучения. Обратной стороной такой специфики образования является определенный дефицит прагматико-практических элементов образования [2].

Хотелось бы поделиться относительно скромным опытом практической работы нашей кафедры по новой кредитно-модульной системе. Срок недостаточно большой, чтобы делать глобальные выводы, но некоторые промежуточные итоги подвести можно, так же, как и поставить вопрос о том, насколько принципы Болонского процесса соотносят-

ся с ментальностью восточно-украинского студента.

Как известно, «национальная ментальность — это социально-психологическое состояние этнического сообщества (нации, народности, народа), отражающее результаты длительного и устойчивого воздействия естественно-географических и социально-экономических условий формирования и развития этого сообщества» [3]. Менталитет нации — важнейший фактор, влияющий на мотивацию труда студента. Идеи и принципы Болонской конвенции были созданы в странах с давним капиталистическим прошлым, менталитет населения которых основан на этике протестантизма и католицизма — на этике, которая во главу угла ставит постоянный и планомерный труд. «Формула католицизма — “трудиться и молиться”, а протестантизм убежден в том, что труд и есть молитва» [4]. Капиталистическая этика основана на принципах рационализма, стремления к цели, необходимости проявлять личную инициативу и надеяться только на себя, точного расчета сил, а соответственно, планирования своих действий. Трудолюбием и методичным трудом, не зависящим от настроения, — только так западный или американский студент может добиться положительного результата и обеспечить свое будущее. Те, кому доводилось вести занятия в группах англоязычных студентов, приехавших из

постколониальных стран, заметили, что никто из них не уйдет с занятий до полного выяснения вопроса, не будет списывать и не даст списать другому. Кроме того, в таких группах каждый студент нацелен на максимальную самореализацию, здесь очень хорошо работает принцип индивидуальной стимуляции, каждый студент стремится ответить и получить максимально высокий балл. Подобные ситуации, за редким исключением, практически не реальны в наших группах.

Менталитет наших студентов (как и всего населения восточных регионов Украины) формировался в совершенно других условиях. Это было связано с влиянием православных религиозных догм, которые на первое место ставят молитвы и духовное совершенствование, а труд рассматривают лишь как прижизненное наказание. Подобное доминирование духовной составляющей над производством потребительских благ привело к тому, что трудовая этика у нас очень слабая. Неумение собраться, откладывать дела «на потом», нежелание студента разобрататься в материале до конца — все это преподаватель может наблюдать каждый день. Сыграли свою роль и климатические особенности, сельский труд короткими циклами, что способствовало формированию мобилизационного сознания [5]. Как писал В.О. Ключевский, «ни один народ в Европе не способен к такому напряжению труда на короткое время, какое может развить великоросс; но нигде в Европе, кажется, не найдем такой непривычки к ровному, умеренному и размеренному постоянному труду, как в той же Великороссии» [6]. Большинство украинских студентов предпочли бы относительно беззаботное существование в течение семестра и бессонные ночи во время сессии ежедневному упорному труду, которые предусмотрены Болонской системой.

Примат духовного в нашем менталитете приводит к преобладанию эмоциональности над рациональностью, мечтательности и беззаботности над подчинением нормам. Это же формирует и более терпимое и сочувственное, чем на Западе, отношение к неудачникам. В группах украинских студентов трудно представить себе выраженную соревновательность, студенты редко осуждают сокурсников за безделье и плохую успеваемость. Несмотря на кредитно-модульную систему, предполагающую соревновательность, студенты не воспринимают

свои знания как частную собственность и охотно подсказывают друг другу на занятиях.

Украинское трудолюбие сочетается у нас с российской импульсивностью, неумением планировать свои силы и время; мечтательность и фатализм порождают пассивность и беззаботность. Личная инициативность, присущая украинскому народу, у студентов часто направлена не на получение знаний, а на стремление добиться цели изворотливостью и смекалкой (списать, обмануть, взять преподавателя измором).

Негативно сказывается еще и тот факт, что на данный момент практически отсутствует связь между качеством образования студента и его успешным будущим, что могло бы служить хорошей мотивацией при обучении по Болонской системе. Слабая взаимосвязь между личным трудом и уровнем жизни поддерживает фаталистические черты национального характера. Система льгот и личных связей, доминирующая в нашей стране, никак не ориентирована на трудолюбие и успеваемость студента. В таких условиях у преподавателя нет рычагов для стимуляции студентов к труду и очень трудно ждать от студентов высокой ответственности и стремления к самообразованию. А это — одни из основных принципов Болонской конвенции.

Мы сравнили успеваемость студентов по нашей кафедре за два года, предшествующие введению Болонской системы (результаты экзаменов), и за два года обучения по новой системе (таблица). Как видно, абсолютная успеваемость (т. е. количество студентов, знания которых были оценены выше 2 баллов) снизилась на 4 %. Скорее всего, это именно те студенты, которые из-за низкой самодисциплины, неспособности к планомерному, результативному труду не смогли набрать нужное количество баллов. Количество полученных пятерок снизилось еще существеннее — на 24 %, примерно на такой же процент увеличилось число студентов, чьи знания были оценены на «четыре». Возможно, легче получить отличную оценку при неравномерной («4» и «5») успеваемости в течение года, но выложившись за несколько дней подготовки к экзамену, чем поддерживать постоянный уровень во время всего курса обучения. Кроме того, здесь уже исключается фактор удачливости.

Скорее всего (и мы на это надеемся), обучение в соответствии с принципами Болонской системы сыграет со временем свою

*Сравнительная характеристика успеваемости студентов по гистологии, обучающихся до введения Болонской системы и по новой системе*

Показатель	Кредитно-модульная система	Экзамены
Абсолютная успеваемость	91,71 %	95,62 %
Качественная успеваемость	73,75 %	74,72 %
«5»	13,23 %	37,21 %
«4»	60,52 %	37,31 %
«3»	17,96 %	21,2 %
«2»	8,27 %	4,57 %
Средний балл	3,78	4,07

положительную роль в изменении сознания нашего студенчества, приучит к систематическому труду, ответственности, инициативности. На все это нужно время, качественное изменение преобладающих в национальном менталитете ценностей и стереотипов поведения — процесс очень длительный. Он может быть еще и болезненным,

привести к непредсказуемым результатам, если будет происходить насильственно, без учета национальных особенностей. Острое желание встать на один уровень с цивилизованными странами путем быстрого и автоматического переноса чужой системы в украинскую действительность вряд ли приведет к устойчивым успехам.

#### Литература

1. Болонская декларация: Европейское пространство высшего образования : Совместное заявление европейских Министров образования, подписанное в Болонье 19 июня 1999 года [текст] // Вестн. Рос. филос. общества. — 2005. — № 1 (33). — С. 74–77.
2. Наумов И. В. Ментальные характеристики российского образования: социально-философский анализ : автореф. дис. на соискание ученого звания канд. философ. наук / И. В. Наумов. — Краснодар, 2009. — 18 с.
3. Бутенко А. П. Менталитет россиян и евразийство: их сущность и общественно-политический смысл / А. П. Бутенко, Ю. В. Колесниченко // Социологические исследования. — 1996. — № 5. — С. 94.
4. Коваль Т. Этика труда православия / Т. Коваль // Общественные науки и современность. — 1994. — № 6. — С. 59.
5. Стражний А. Украинский менталитет / А. Стражний. — К. : АртВертеп, 2008. — 384 с.
6. Ключевский В. О. Сочинения : в 8 т. / В. О. Ключевский. — М., 1956. — Т. I. — С. 314.

#### КРЕДИТНО-МОДУЛЬНА СИСТЕМА І МЕНТАЛІТЕТ СТУДЕНТІВ СХІДНОЇ УКРАЇНИ

*С.Ю. Масловський, Т.В. Дєєва, І.І. Шестітко, Л.В. Самосудова*

Розглянуто проблеми впровадження одного з принципів Болонської системи — кредитно-модульної системи — крізь призму особливостей менталітету населення східних областей України. Відмічені складності, з якими стикаються викладачі та студенти під час навчального процесу, проаналізовані підсумки перших років роботи по кредитно-модульній системі.

*Ключові слова:* кредитно-модульна система, менталітет, Східна Україна.

#### CREDIT-MODULE SYSTEM AND MENTALITY OF STUDENTS OF EAST UKRAINE

*S.Yu. Maslovskiy, T.V. Deyeva, I.I. Shestitko, L.V. Samosudova*

Problems of application of the credit-module system are discussed through the prism of the mentality peculiarities of the population of East Ukraine. Some educational difficulties and results of first years of the work by credit-module system were analysed.

*Key words:* credit-module system, mentality, East Ukraine.

Поступила 09.12.09

## Авторам журнала

### Требования к оформлению статей

1. Журнал принимает к публикации оригинальные и обзорные статьи по различным проблемам клинической и экспериментальной медицины.

2. Объем оригинальной статьи — не менее 5 и до 12 страниц текста, обзорных — до 15 страниц.

3. Статья подается в редакцию в двух распечатанных экземплярах и на диске в виде текстового файла.

4. Текстовый файл на диске должен иметь формат редактора Word или .rtf. Имя файла (латинскими буквами) должно соответствовать фамилии первого автора. Весь материал статьи должен содержаться в одном файле.

5. Текст статьи должен быть распечатан шрифтом Times New Roman (или другим), кегль 14, межстрочный интервал — полуторный. Одна страница распечатанного текста должна вмещать 60–65 знаков в строке, 28–30 строк на странице.

6. Рукопись подписывается всеми авторами.

7. На титульном листе работы должна находиться отметка руководителя учреждения, в котором выполнена работа, о разрешении на публикацию (заверяется печатью). К статье прилагается официальное направление от руководителя учреждения.

8. Оригинальные статьи пишутся по следующей схеме:

УДК

Название статьи

Авторы (И.О. Фамилия)

Университет (институт, академия)

Вступление (заголовком не выделяется)

Материал и методы исследований

Результаты исследований

Обсуждение результатов исследований

Выводы

Перспективность исследования

Список литературы — не менее 7 источников (в порядке упоминания в тексте; если авторов более четырех — указываются три фамилии, а потом «и др.», если четыре — то все четыре фамилии; обязательно дается название журнальной статьи)

Резюме с названием и фамилией автора, а также ключевые слова обязательно на **трех** языках — украинском, русском, английском.

9. Статья может быть написана на украинском или русском языке.

10. Текст статьи может быть иллюстрирован таблицами, графиками, схемами, диаграммами любой степени сложности, фотографиями микропрепаратов. Таблицы должны иметь вертикальную ориентацию и создаваться с помощью мастера таблиц (опция «Таблица — вставить таблицу» редактора Word), заголовок и номер (если их не менее двух). Формулы создаются с помощью редактора формул MS Equation, графики и диаграммы — с помощью MS Graph, MS Excel). Фотографии и другие растровые изображения представлять в оригинале и/или отдельными файлами TIFF, Photoshop EPS с разрешением не менее 300 dpi.

11. Текст статьи и все относящиеся к статье материалы должны быть тщательно выверены; цитаты, таблицы, иллюстрации, формулы, сведения о дозировках должны быть завизированы авторами на полях.

12. Дополнительно авторам необходимо сообщить о себе следующие сведения: фамилию, имя, отчество, место работы, должность, научную степень, ученое звание, тему выполненной (выполняемой) научной работы, домашний адрес и контактные телефоны, e-mail (распечатываются на отдельном листе и вносятся в файл).

Все статьи, представленные в редакцию, проходят рецензирование и редактирование. Редакция оставляет за собой право сокращать и корректировать текст статьи в части, не затрагивающей содержания работы. При необходимости статья может быть возвращена авторам для доработки или ответов на возникшие вопросы.

Журнал не принимает материалы, ранее опубликованные или поданные для публикации в других печатных изданиях.

Адрес редакции: Украина, 61022, г. Харьков, пр. Ленина, 4, ХНМУ, учебно-лабораторный корпус, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, к. 48.

Тел.: (057) 707-73-00.

e-mail: [ekm.kharkiv@mail.ru](mailto:ekm.kharkiv@mail.ru)