

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 616.36+611-018+611-013+616-053.2

Г.Б. Кулинич

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

ГІСТОХІМІЧНІ ТА ЕЛЕКТРОННО-МІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ ГЕПАТОЦИТІВ ПІД ВПЛИВОМ ПЕСТИЦИДУ 2,4-Д ТА ЇХНЬОЇ КОРЕКЦІЇ ГЛУТАРГІНОМ

В експерименті на 66 білих щурах при внутрішньоочеревинній корекції глютаргіном пестицид-індукованої гепатотоксичності виявлено поліпшення всіх показників діяльності печінки. На 3-тю–14-ту доби в гепатоцитах зменшувалися прояви альте-рації, у них ідентифікувались ознаки внутрішньоклітинної гіпертрофії (зростали кількість мітохондрій, цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки, рибосом і полісом, насиченість цитоплазми глікогеном, зменшувалась кількість ліпідних вакуоль, лізосом і фагосом). В ядрах активувалися процеси білкового синтезу. За поліпшення функціонального стану гепатоцитів свідчили підвищення активності сукцинатдегідрогенази, зменшення активності кислої фосфатази, ослаблення активності трансаміназ і лужної фосфатази. Позитивні гісто- та електронно-мікроскопічні зміни в гепатоцитах утримувалися на контрольному рівні до 30-ї доби.

Ключові слова: гепатоцит, пестицид 2,4-Д, глютаргін, електронна мікроскопія, гістохімія.

2,4-дихлорфеноксиоцтова кислота (2,4-Д) належить до групи гербіцидів. Промислові гербіцидні хлорорганічні препарати 2,4-Д складаються з добре розчинних форм, таких як лужні та амінні солі, ефіри. Понад півстоліття даний пестицид широко застосовується в сільському господарстві багатьох країн світу завдяки своїм властивостям регулювати ріст рослин, знищувати дводольні — широколисті бур'яни. Водночас дана речовина може підвищувати ймовірність розвитку різноманітних уражень органів і систем організму людини [1]. Відомо, що 2,4-Д справляє токсичний вплив на морфофункціональний стан гемомікроциркуляторного русла печінки [2]. Авторами встановлено, що 2,4-Д викликає крововиливи, тромбоз окремих невеликих за діаметром вен, зменшення просвіту синусоїдів зі значним потоншенням ендотеліального вистелення мікросудин.

Оскільки під впливом пестициду 2,4-Д відбувається порушення різних органів і сис-

тем [3], розробляються і впроваджуються моделі профілактичних заходів для зниження їхньої небезпечної дії на працюючий з даними речовинами контингент людей [4]. Так, при застосуванні L-аргініну і глютамінової кислоти, які входять до складу глютаргіну, при циркуляторно-гемічній гіпоксії були доведені їхні гепатопротекторні, гіпоамоніємічні, антигіпоксичні, антиоксидантні властивості [5, 6], що може бути використано в клініці для попередження і лікування пацієнтів з ураженням печінки, яка виникла внаслідок токсичної дії пестициду.

Метою нашого дослідження було встановити гістохімічні й електронно-мікроскопічні зміни гепатоцитів під впливом пестициду 2,4-Д та їхньої корекції глютаргіном у щурів.

Матеріал і методи. Експерименти були проведені на 66 білих щурах-самцях (*Rattus Norvegicus L.*) масою 150–180 г. Тривалість експерименту — від 3 до 60 діб. Тварини були розподілені на три групи. Щурам

першої дослідної групи (24 тварини) вводили пестицид 2,4-Д (амінну сіль) — комерційний препарат 2,4-Д 700, ефективний гербіцид на основі 2,4-Д диметиламіної солі, — внутрішньошлунково (в дозі 1/10 DL₅₀) за допомогою металічного зонда через день протягом 14 діб (7 уведень). Щурам другої групи (24 тварини) спочатку протягом 14 діб вводили пестицид 2,4-Д внутрішньошлунково через день, у наступні 5 діб щодня внутрішньоочеревинно — 4 % розчин глютаргіну по 1,7 мл кожній тварині (курс застосування згідно з інструкцією цього препарату). Тварини третьої групи (18, контрольна) отримували по 0,5 мл дистильованої води інтрагастрально за допомогою зонда через день протягом 30 діб.

Усі тварини знаходилися в стандартних умовах віварію. Утримання щурів і маніпуляції, які з ними проводили, відповідали «Загальним етичним принципам експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та вимогам додатка 4 до «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин», затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я від 12 серпня 1977 р. № 755 «Про заходи щодо подальшого удосконалення організаційних форм роботи з використанням експериментальних тварин», що узгоджується з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985).

Тварин виводили з експерименту шляхом передозування ефірного наркозу. Шматочки печінки фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну, зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином. Гістохімічне дослідження ферментів: сукцинатдегідрогенази (СДГ) і кислоти фосфатази (КФ) —

проводили за методами Берстона [7]. Активність оцінювали напівкількісним методом у балах, враховуючи досвід О.Д. Мишнева зі співавт. [8]: 0 балів — відсутність активності; 1 бал — поодинокі гранули з забарвленим продуктом реакції, слабе дифузне забарвлення; 2 бали — невелика кількість гранул, переважає дифузне забарвлення; 3 бали — гранули локалізовані біля одного з полюсів клітини на тлі дифузного забарвлення; 4 бали — клітина заповнена гранулами нерівномірно, слабе дифузне забарвлення; 5 балів — дуже висока активність, цитоплазма клітини рівномірно заповнена великою кількістю гранул.

Електронно-мікроскопічне дослідження печінки проводили відповідно до загальноприйнятих положень за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-125К з подальшим фотографуванням при збільшенні від 4800 до 16 000 разів.

Для оцінювання функціонального стану печінки визначали активність органоспецифічних ферментів: аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ) та лужної фосфатази — в сироватці крові тварин за допомогою стандартних наборів фірми «Філісіт-Діагностика».

Статистичний аналіз проводили за допомогою комп'ютерної системи STATISTICA for Windows® методами кореляційного аналізу з використанням t-критерію Стьюдента для оцінки достовірності відмінності між значеннями метричних показників попарно вибраних груп. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Через 3 доби від початку корекції глютаргіном активність ферментів у гепатоцитах значно відрізнялася від такої на 14-ту добу (кінцевий термін) уведення пестициду. Активність СДГ зросла. Осад, який характеризував ло-

Таблиця 1. Ферментативна активність гепатоцитів різних зон печінкової часточки ($M \pm m$)

Показник	Зона	Контроль (норма)	Пестицид, 14-та доба	Внутрішньоочеревинна
				3-тю
СДГ	I	4,35±0,21	1,58±0,30	2,56±0,12*
	II	4,30±0,20	2,03±0,07	2,46±0,12*
	III	4,31±0,19	2,57±0,09	2,25±0,09*
КФ	I	2,31±0,12	2,82±0,13	2,62±0,18
	II	2,16±0,11	2,47±0,12	2,39±0,12
	III	2,11±0,09	2,35±0,11	2,32±0,09

Примітки: 1. * $p < 0,05$; різниця між групами достовірна. 2. $n=3$.

калізацію цього ферменту в клітині, мав дрібнозернистий вигляд на тлі дифузного забарвлення клітини. Активність СДГ підвищувалася найбільше в I зоні і помірно — у II і III зонах печінкової часточки (табл. 1).

Активність КФ зменшувалася. Забарвлений осад у гепатоцитах, який був результатом реакції на КФ, ідентифікувався в цитоплазмі гепатоцитів у вигляді дифузної зернистості, нерівномірно розташованій у різних клітинах. Напівкількісне дослідження показало помірне зменшення продукту реакції. Найпершими реагували гепатоцити I зони печінкової часточки — у них активність знизилася (табл. 1). Дещо меншою мірою зниження активності КФ стосувалося гепатоцитів II і III зон.

При електронно-мікроскопічному дослідженні гепатоцитів у цей термін досліду ми встановили, що набряк цитоплазми став меншим, ніж на 14-ту добу введення пестициду 2,4-Д, кількість вакуолей, у тому числі й ліпідних, зменшилася. Збереглося сплюснення цистерн ендоплазматичної сітки і переважне розташування гранулярної ендоплазматичної сітки біля мітохондрій, в яких виявлялися помірні прояви фрагментації крист. Зміни стінки синусоїд подібні до таких на 14-ту добу введення пестициду 2,4-Д (початок корекції глутаргіном).

Через 7 діб активність СДГ, першого ферменту сукцинатоксидазної системи ферментів у клітині, помітно зростала в усіх зонах печінкової часточки, але найвиразніше вона збільшувалася у I зоні. Ділянки з ферментативною активністю забарвлені в синій колір. У цитоплазмі розрізнявся дифузний компонент і з'явилися гранули нерівномірно в окремих частинах гепатоцитів. Ці картини мало відрізнялися від таких у попередній термін досліду. Структури, які мали ферментативну КФ активність, були фіоле-

тового кольору. Зокрема, як і на 3-тю добу, на тлі дифузного гомогенного забарвленого продукту реакції виявлялися гранули темнішого кольору. Активність КФ зменшувалася помірно в усіх зонах печінкової часточки (табл. 1).

При електронно-мікроскопічному дослідженні встановлено, що цитоплазма гепатоцитів помірно набрякла. Виявлялася велика кількість мітохондрій різних розмірів із чіткими контурами зовнішньої мітохондріальної мембрани, кристи добре контуровані. Розрізнялися численні цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, переважно у вигляді щільно упакованих мембран, які оточували мітохондрії і рибосоми. Серед них візуалізувалися ліпідні вакуолі, лізосоми і пероксисоми. На біліарному полюсі гепатоцитів, який обернений до просвіту жовчного капіляра, добре помітні мікроворсинки. Чітко ідентифікувалися дещо сумнівні контакти між гепатоцитами. Просвіти жовчних капілярів трохи розширені. У стінці синусоїдів розрізнялися клітини Купфера, які разом з ендотеліоцитами формували синусоїдне вистелення. В макрофагах помітні відростки, їхня цитоплазма містила багато лізосом.

На 14-ту добу функціональна активність гепатоцитів змінилася. Так, активність СДГ зросла в усіх зонах печінкової часточки. Гранули цього ферменту збільшувались у розмірах порівняно з показником через 7 діб і рівномірно розподілялися по цитоплазмі клітин. Гепатоцити з вакуолями не містили гранулярного осаду. Активність КФ зменшувалася. Гранулярний осад як продукт ензиматичної реакції ідентифікувався у вигляді великих гранул у цитоплазмі великої кількості гепатоцитів.

На електронних мікрофотографіях у цей термін дослідження видно, що ядра гепато-

при внутрішньоочеревинній корекції глутаргіном на тлі токсичної дії пестициду 2,4-Д, бали

корекція глутаргіном на добу

7-му	14-ту	21-шу	30-ту	60-ту
3,02±0,12*	3,24±0,13*	2,85±0,12*	4,17±0,18*	4,28±0,12*
2,90±0,13*	2,96±0,14*	3,62±0,16*	4,02±0,16*	4,12±0,14*
2,60±0,12*	2,85±0,12*	3,28±0,13*	3,96±0,12*	4,20±0,18*
2,60±0,07*	2,46±0,10*	2,42±0,11*	2,38±0,10*	2,34±0,11*
2,36±0,11*	2,32±0,09*	2,26±0,06*	2,18±0,08*	2,18±0,06*
2,30±0,11	2,32±0,11	2,28±0,09*	2,18±0,12*	2,14±0,11*

цитів мали чітко виражену нуклеолему, у них добре візуалізувалися конденсований гетерохроматин, часто велике ядрце, а іноді кілька ядерця. Органели в гепатоцитах розташовувалися переважно у навколо-ядерній зоні. Мітохондрії мали різні розміри, численні тонкі кристи і матрикс помірної щільності. Порівняно з показником на 7-му добу дослідів кількість цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки навколо мітохондрій зменшувалася. Їхні дегранульовані ділянки вкорочувалися. Цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки мали звичайну будову. Ліпідні вакуолі виявлялися рідко. На біліарному полюсі гепатоцитів мають місце прозорі вакуолі. Плазмолема, обернена до просвіту Діссе, містила численні мікроворсинки. Просвіт Діссе звужений. Між гепатоцитами, які утворювали стінку жовчного каналця, міжклітинний простір вузький, десмосоми щільно зімкнуті. Просвіт жовчного капіляра невеликий. Стінка синусоїдів тонка. В їхньому просвіті наявні тромбоцити й еритроцити, адгезовані до люменальної плазмолемати ендотеліоцитів.

Активність СДГ і КФ на 21-шу добу експерименту майже не змінилася порівняно з показником у попередній термін дослідів (табл. 1). Внутрішньоклітинна локалізація цих ферментів була такою ж, як і на 14-ту добу експерименту.

При електронно-мікроскопічному дослідженні ми спостерігали відсутність набряку цитоплазми в більшості гепатоцитів. Ядро розташовувалося в центрі. Органели були зосереджені переважно у навколо-ядерній зоні і не відрізнялися за функціональним станом від таких на 14-ту добу дослідів. У васкулярному полюсі гепатоцитів були виразними дрібні цистерни ендоплазматичної сітки, численні вільні рибосоми і полісоми, вакуолі відсутні. Просвіт Діссе нормальної ширини. У просвіті синусоїдів виявлялися еритроцити, відокремлені один від одного прошарками плазми. Ендотеліоцити з гладкими обрисами люменальної поверхні, в їхній цитоплазмі вирізнялися мікропіноцитозні пухирці.

При гістохімічному дослідженні функціонального стану гепатоцитів через 30 діб встановлено вірогідне зростання активності СДГ. Продукт реакції у вигляді великої за розмірами темно-синьої зернистості локалізувався в цитоплазмі рівномірно. Активність КФ помітно зменшилася (табл. 1). У гепатоцитах ідентифікувалося слабе гомогенне забарвлення продукту реакції на КФ.

При електронній мікроскопії в цитоплазмі гепатоцитів виявлено мітохондрії з чіткою зовнішньою мембраною і численними кристами. Цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки гіпертрофовані, на їхній зовнішній поверхні помітні густо розміщені прикріплені рибосоми. В ядрах гепатоцитів виявлялися гіперплазовані ядерця. Лізосоми в цитоплазмі клітин містилися в невеликій кількості, спостерігалися численні вільні рибосоми і полісоми, гранули глікогену.

На 60-ту добу в гепатоцитах відновилися активність СДГ і КФ (табл. 1). Гістотопографія ферментативної активності характеризувалася такими ж картинами, як і на 30-ту добу дослідів.

На електронних мікрофотографіях гепатоцитів ми спостерігали трохи збільшені за розмірами і звичайні за будовою ядра з вузькою цистерною їхньої ядерної оболонки. Окремі мітохондрії збільшені в розмірах, їхні кристи різної довжини, матрикс звичайної щільності. Цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки плоскі, в їхньому оточенні багато вільних рибосом і полісом. Подібні картини показали М.Р. Гжегоцький зі співавт. [9] при корекції ультраструктурних і метаболічних змін у печінці природними адаптогенами, Б.А. Локай, К.С. Волков [10] — при корекції ліпоєвою кислотою та кокарбоксілазою, М.Н. Сгребнева і др. [11] — при корекції полісахаридом зостерином, отриманим із морської трави.

Для оцінювання функціонального стану печінки були визначені основні її показники — активність АСТ, АЛТ та лужної фосфатази (табл. 2). Ці ферменти регулюють обмінні процеси в печінці і слугують маркерами нормального і патологічного стану гепатоцитів. У тварин на 14-ту добу введення пестициду 2,4-Д виявили значне підвищення активності АСТ (у 3,12 разу), АЛТ (в 1,72 разу), коефіцієнта де Рітца (в 1,81 разу) і лужної фосфатази (у 9,96 разу).

На 7-му добу дослідів у щурів з внутрішньоочередовою корекцією глютаргіном активність АСТ зменшилася до $(1,07 \pm 0,06)$ мкмоль/год·л ($p < 0,05$), активність АЛТ — до $(0,64 \pm 0,04)$ мкмоль/год·л ($p < 0,05$), коефіцієнт де Рітца — до 1,72 ($p < 0,05$). Позитивної динаміки зазнала активність лужної фосфатази, яка зменшилась у 2,86 разу (табл. 2). На кінець першого місяця експерименту внутрішньоклітинні процеси в гепатоцитах стабілізувалися і активність АСТ, АЛТ і лужної фосфатази досягла нор-

Таблиця 2. Біохімічні показники крові щурів у досліді з внутрішньоочеревинною корекцією глутаргіном токсичної дії пестициду 2,4-Д ($M \pm m$)

Показник	Норма	Пестицид, 14-та доба	Глутаргін	
			7 діб	28 діб
АСТ, мкмоль/год·л	0,58±0,04	1,81±0,03*	1,07±0,06 [#]	0,69±0,05 [#]
АЛТ, мкмоль/год·л	0,50±0,05	0,86±0,02*	0,64±0,04 [#]	0,62±0,05 [#]
Коефіцієнт де Рітіса	1,16	2,10	1,72	1,11
Лужна фосфатаза, ммоль/год·л	2,10±0,14	20,91±1,58*	7,31±0,47 [#]	3,06±0,18 [#]

Примітки: 1. $p < 0,05$; різниця достовірна при порівнянні показників: * норми і групи щурів під впливом пестициду 2,4-Д; [#] групи щурів під впливом пестициду 2,4-Д і тих, кому вводили глутаргін. 2. $n=4$.

мальних значень. Зменшення активності лужної фосфатази як маркера холестазу підтверджує думку Б.П. Романюка, О.С. Мещерякова [12] про те, що глутаргін бере участь у ліквідації проявів холестазу.

Висновки

При внутрішньоочеревинній корекції глутаргіном на тлі пестицид-індукованої гепатотоксичності (14-денне введення пестициду 2,4-Д) виявлено поліпшення всіх показників діяльності печінки. На 3-тю–14-ту доби в гепатоцитах зменшувалися прояви альтерації, у них ідентифікувались ознаки внутрішньоклітинної гіпертрофії (збільшувались кількість мітохондрій, цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки, рибосом і полісом, насиченість цитоплазми глікогеном, зменшувалась кількість ліпідних вакуоль, лізосом і фагосом). В ядрах активувалися процеси білкового синтезу (м'які інва-

гінації, збільшення розмірів ядер, їхньої плоідності та гіпертрофія і гіперплазія ядерця). За поліпшення функціонального стану гепатоцитів свідчили підвищення активності сукцинатдегідрогенази, зменшення активності кислої фосфатази, ослаблення активності трансаміназ і лужної фосфатази. Позитивні гісто- та електронно-мікроскопічні зміни в гепатоцитах утримувалися на контрольному рівні до 30-ї доби (3 тижні після останнього введення глутаргіну) з подальшим ослабленням компенсаторних і регенераторних реакцій.

Перспективність дослідження. У перспективі подальших досліджень, передбачаючи структурні і гістохімічні зміни гепатоцитів, які відбуваються при токсичному впливі пестициду 2,4-Д на печінку, слід апробувати різні класи гепатопротекторів із метою майбутнього їхнього застосування в клініці гепатології.

Список літератури

1. Гаврилюк А. О. Експериментальне дослідження патофізіологічних механізмів порушень серцевого ритму при гострому отруєнні пестицидами групи 2,4-Д / А. О. Гаврилюк // Вісник Вінницького державного медичного університету. — 2000. — Т. 4, № 1. — С. 15–16.
2. Вплив регуляторів росту рослин та гепатопротективних речовин на мікроциркуляторне русло печінки / О. М. Гурняк, Н. О. Карпезо, Т. В. Рибальченко [та ін.] // Современные проблемы токсикологии. — 2007. — № 1. — С. 46–49.
3. Яструб Т. О. Використання експозиційної моделі оцінки ризику в обґрунтуванні профілактичних заходів щодо зниження небезпечної дії пестицидів на працівників / Т. О. Яструб // Укр. журнал з проблем медицини праці. — 2005. — № 2. — С. 28–32.
4. Сравнительная характеристика современных гепатопротекторов // Доктор. — 2001. — № 2 (6). — С. 43–49.
5. Буковська В. В. Вплив L-аргініну та N-нітро-L-аргініну на функціональний стан внутрішніх органів щурів при циркуляторно-гемічній гіпоксії / В. В. Буковська, Т. А. Заєць // Вісник Вінницького державного медичного університету. — 2002. — Т. 6, № 1. — С. 134.
6. Меркулова Ю. В. Дослідження гіпоамоніємічної дії глутаргіну та ролі оксиду азоту в механізмі її реалізації / Ю. В. Меркулова, Л. О. Чайка // Ліки. — 2000. — № 3–4. — С. 126–131.
7. Лойда З. Гистохимия ферментов, лабораторные методы / З. Лойда, Р. Госсрау, Т. Шиблер. — М. : Мир, 1982. — 270 с.
8. Изменение активности кислой фосфатазы в скелетных мышцах при временной острой ишемии конечностей и ранней постшемической рециркуляции / О. Д. Мишнев, О. А. Богданов, Л. А. Царева [и др.] // Архив анатомии. — 1986. — Т. 41, № 7. — С. 70–75.

9. Вплив олії амаранту, інтервального гіпоксичного тренування на ультраструктурні та метаболічні зміни у печінці при дії фтору і малих доз радіації / М. Р. Гжегоцький, У. В. Коник, Л. П. Козак [та ін.] // Фізіол. журнал. — 2006. — Т. 52, № 3. — С. 90–96.

10. Локай Б.А. Ультраструктурні зміни в печінці за умов отруєння блідою поганкою та корекції кокарбоксілазою та ліпоєвою кислотою / Б. А. Локай, К. С. Волков // Вісник проблем біології і медицини. — 2006. — Вип. 3. — С. 73–75.

11. Влияние зостерина на белоксинтетическую функцию гепатоцитов / М. Н. Сгребнева, В. И. Цыганков, А. П. Анисимов [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2005. — Т. 140, № 10. — С. 426–428.

12. Романюк Б. П. Корекція холестатичних проявів препаратом глутаргін / Б. П. Романюк, О. С. Мещеряков // Укр. мед. альманах. — 2004. — Т. 7, № 1. — С. 149–150.

Г.Б. Кулинич

ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕПАТОЦИТОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПЕСТИЦИДА 2,4-Д И ИХ КОРРЕКЦИИ ГЛУТАРГИНОМ

В эксперименте на 66 белых крысах при внутрибрюшинной коррекции глутаргином пестицид-индуцированной гепатотоксичности выявлено улучшение всех показателей деятельности печени. На 3-й–14-е сутки в гепатоцитах уменьшались проявления альтерации, в них идентифицировались признаки внутриклеточной гипертрофии (возрастало количество митохондрий, цистерн гранулярной эндоплазматической сети, рибосом и полисом, насыщенность цитоплазмы гликогеном, уменьшалось количество липидных вакуолей, лизосом и фагосом). В ядрах активизировались процессы белкового синтеза. Об улучшении функционального состояния гепатоцитов свидетельствовали повышение активности сукцинатдегидрогеназы, уменьшение активности кислой фосфатазы, ослабление активности трансаминаз и щелочной фосфатазы. Положительные гисто- и электронно-микроскопические изменения в гепатоцитах удерживались на контрольном уровне до 30-х суток.

Ключевые слова: гепатоцит, пестицид 2,4-Д, глутаргин, электронная микроскопия, гистохимия.

Г.В. Кулунюх

HISTOCHEMICAL AND ELECTRON MICROSCOPIC CHANGES OF HEPATOCYTES UNDER INFLUENCE OF PESTICIDE 2,4-D AND THEIR CORRECTION BY GLUTARGIN

In experiment on 66 white rats, at intraperitoneal correction of pesticide-induced hepatotoxicity by glutargin, the improvement of all parameters of activity of a liver were established. On 3rd–14th days the manifestation of alteration in hepatocytes decreased. The signs of an intracellular hypertrophy were observed in them (the increase of amount of mitochondria, profiles of rough endoplasmic reticulum, ribosomes and the polysomes, the number of lipid vacuoles, lysosomes and phagosomes decreased). The activation of protein was observed. An activity of succinate dehydrogenase increase, activity acid phosphatas, transaminases and an alkaline phosphatase decrease indicate the improvement of a functional condition of hepatocytes. Positive histologic and electron microscopic changes in hepatocytes were kept on a level of control animals about 30 day.

Key words: hepatocyte, pesticide 2,4-D, glutargin, electron microscopy, histochemistry.

Поступила 29.09.11

УДК 611.817.1

*А.Ю. Степаненко, Н.И. Марьенко**Харьковский национальный медицинский университет***СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ И ВАРИАНТНАЯ АНАТОМИЯ
ДОЛЬКИ X ЧЕРВЯ МОЗЖЕЧКА ЧЕЛОВЕКА**

Установлены варианты структурной организации долики X червя мозжечка. Описаны три классических варианта строения. Выделен анатомический стандарт.

Ключевые слова: мозжечок, человек, вариантная анатомия.

Мозжечок среди всех структур ЦНС имеет наиболее сложную пространственную конфигурацию, связанную с организацией *arbor vitae* («древа жизни») — белого вещества, являющегося структурной основой его коры [1]. Последнее состоит из центрального белого вещества и отходящих от него восьми ветвей, ветвления которых образуют основу десяти классических долек червя и полушарий [2].

Современная международная анатомическая номенклатура мозжечка базируется на разработанном О. Ларселлом (1952) принципе медиолатеральной непрерывности, предполагающем, что полушария мозжечка являются продолжением его червя [3]; долькам червя соответствуют определенные долики полушарий. Долики обозначаются как цифрами, так и их историческими названиями, которые иногда не совпадают [1, 3]. Разные долики червя и полушарий относятся к трем филогенетически разным отделам мозжечка — древнему, старому и новому. Описание отделов мозжечка базируется как минимум на четырех подходах: анатомическом, эмбриогенетическом, нейростологическом и функциональном [3, 4].

В настоящее время многие вопросы анатомии мозжечка подвергаются пересмотру и уточнению в связи с широким применением КТ и МРТ, создаются новые атласы «классической» и «компьютерной» анатомии мозжечка [4–9]. Однако содержащиеся в руководствах сведения о его строении не показывают многообразия его индивидуальной изменчивости. В связи с этим актуальным направлением морфологических исследований мозжечка является изучение вопроса нормы его строения, отражающей

закономерности индивидуальной изменчивости [10–17].

Цель работы — установить многообразие индивидуальной изменчивости и закономерности вариантной анатомии долики X (*nodulus*, узелок) червя мозжечка человека.

Материал и методы. Исследование проведено на базе Харьковского областного бюро судебно-медицинской экспертизы на 220 объектах — мозжечках трупов людей обоего пола, умерших от причин, не связанных с патологией мозга, в возрасте 20–99 лет.

В ходе судебно-медицинского вскрытия определяли антропометрические и краниометрические данные и проводили морфометрию мозжечка после его выделения из черепной коробки. Затем мозжечок фиксировали в течение месяца в 10 % растворе формалина, после чего проводили рассечение червя строго по центральной сагиттальной плоскости. Вид мозжечка на разрезе фотографировали с помощью зеркального цифрового фотоаппарата Nikon 3100, после чего проводили анализ оцифрованных изображений.

Результаты и их обсуждение. Архиперебеллум, древняя часть мозжечка, в черве представлен всего одной долькой X — *nodulus* (рис. 1). В ее основе лежит восьмая [2] ветвь белого вещества, отходящая от центрального белого вещества в области вершины шатра. Сначала она на некотором протяжении лежит на нижнем парусе (эту часть долики можно считать ее основанием). Затем отходит от него, продолжаясь в свободную часть, заканчивающуюся вершиной (рис. 2).

На ветви белого вещества расположены листки серого вещества. Обычно в них мож-

© А.Ю. Степаненко, Н.И. Марьенко, 2011

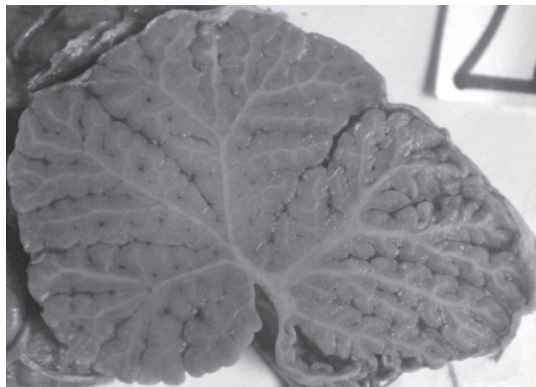


Рис. 1. Центральное сагитальное сечение червя мозжечка человека

но различить по цвету центральный стержень белого вещества, зернистый и молекулярный слои коры. Некоторые листки имеют сложную, разветвленную форму (рис. 2).

Первый листок серого вещества в 75 % наблюдений находится в самом начале до-

льки (рис. 2, *а, в*). Все листки на основании дольки располагаются с одной стороны нижнего паруса. Их может быть от 1 до 5: в 40 из 75 % наблюдений встречается 1 листок, в 22 % — 2, в 9 % — 3 и в 4 % — 4 листка. Они отходят от белого вещества под острым или прямым углом.

Свободная часть дольки напоминает сложный непарноперистый лист. Его «листовая пластинка» может быть образована листками не только самой свободной части, но и основания. Листки коры здесь лежат по обеим сторонам белого вещества. Ход ветви белого вещества может быть прямым или зигзагообразным, листки могут отходить попарно или лесенкой, под острым или прямым углом.

Сторона, обращенная к увуле (ростральная), формирует скрытую поверхность мозжечка, тогда как противоположная, обращенная к нижнему парусу (каудальная),

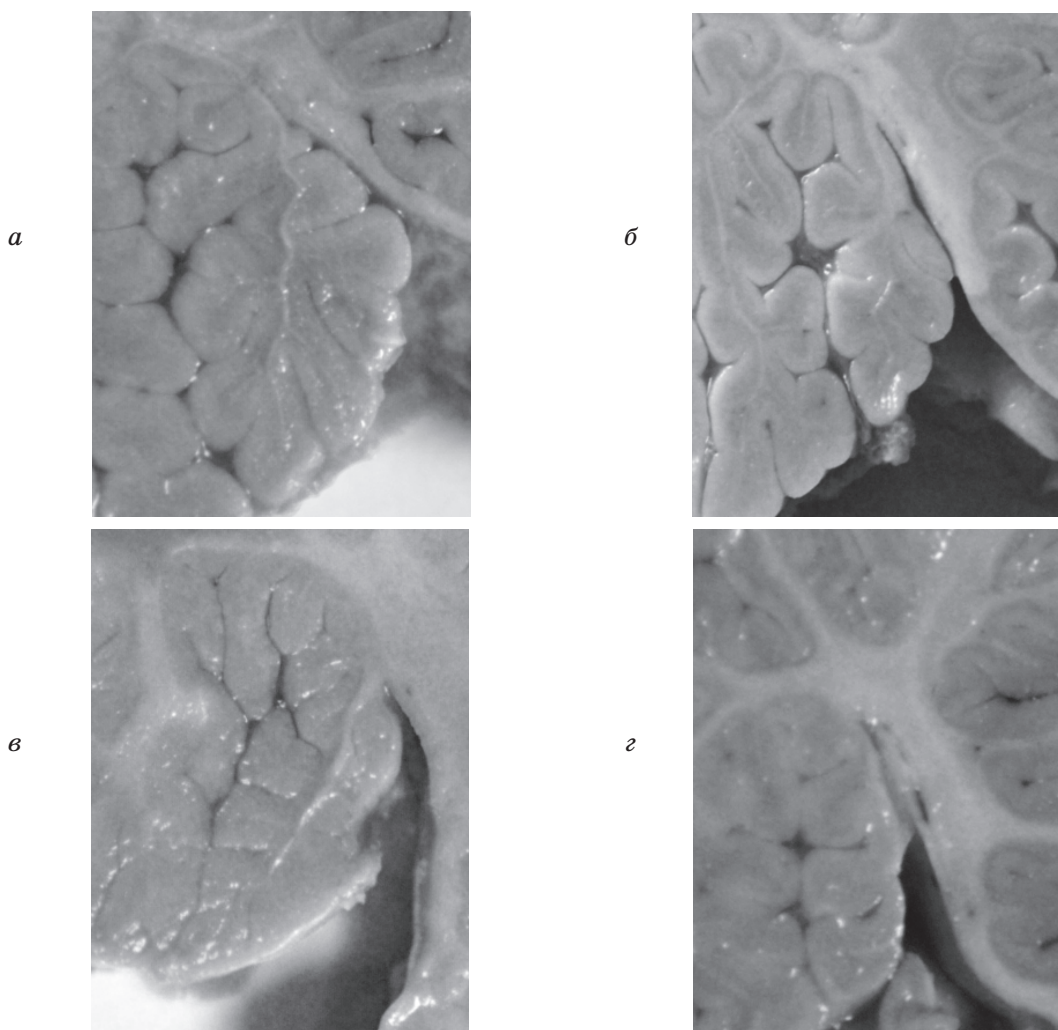


Рис. 2. Классические варианты формы дольки X: *а* — первый; *б* — второй; *в* — третий; *г* — четвертый

вместе с вершиной участвует в формировании свободной поверхности мозжечка. На каждой стороне может быть от 1 до 5 листков, вместе — от 2 до 10. На ростральной стороне 1 листок выявлен в 4 % наблюдений, 2 — в 23 %, 3 — в 54 %, 4 — в 18 %, 5 — в 1 %. На каудальной стороне 1 листок выявлен в 11 %, 2 — в 27 %, 3 — в 48 %, 4 — в 11 %, 5 — в 3 % наблюдений. Вместе на двух сторонах 2 листка выявлены в 4 % наблюдений, 3 — в 2 %, 4 — в 21 %, 5 — в 7 %, 6 — в 44 %, 7 — в 8 %, 8 — в 12 %, 9 и 10 — в 1 % наблюдений каждый.

Обычно вершина образована 1 листком остроугольной формы, который может быть рассечен небольшой бороздкой. В формировании вершины могут принимать участие 2–3 конечных листка.

Описанная форма дольки (рис. 2, а) встречается в большинстве наблюдений, но не является единственной. Ко второму варианту можно отнести объекты, у которых ветвь белого вещества по ходу вдоль нижнего паруса отделена от него равномерной по толщине пластинкой серого вещества (рис. 2, б). При третьем варианте строения ветвь белого вещества сразу отходит от нижнего паруса и переходит в свободную часть (рис. 2, в). Но и этим не ограничивается многообразие форм дольки X. У людей зрелого возраста иногда встречаются неправильная ее форма при нормальном строении других долек червя (рис. 3, а); возможно, это проявление локальной дисплазии мозжечка. Также наблюдается частичная атрофия дольки у лиц старших возрастных групп (рис. 3, б).

Таким образом, изучение вариантной анатомии X дольки червя мозжечка человека показало, что долька X обладает выраженной индивидуальной изменчивостью. Можно выделить три классических варианта формы дольки и варианты неправильной формы, в том числе атрофические. Долька состоит из основания и свободной части. Как правило, первый листок находится в самом начале дольки, 1–4 листка лежат на основании, от 2 до 10 — на свободной части и 1–3 формируют вершину. Чаще других встречаются следующие варианты строения: листок в начале дольки — в 2/3 наблюдений, листок на основании — в 40 %, четное число листков на свободной части — в 83 %, в том числе 6 (по 3 с каждой стороны) — почти в половине случаев. Таким образом, дольку, имеющую первый листок

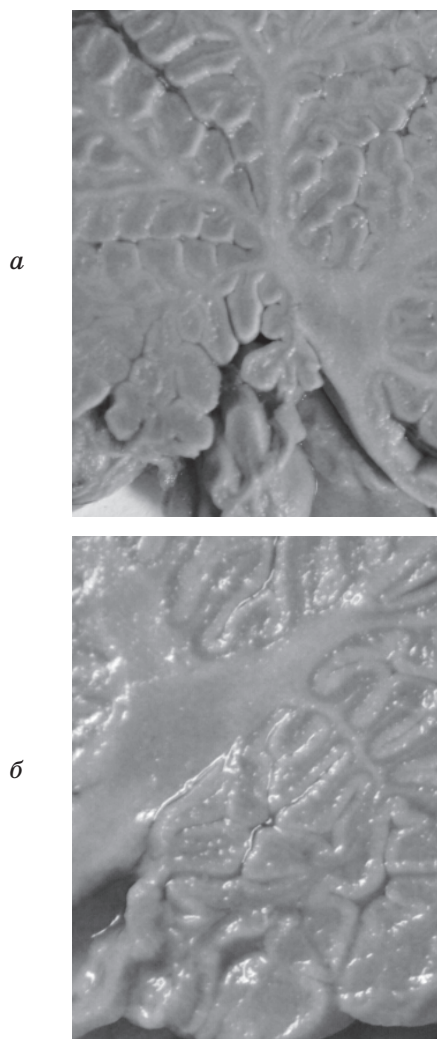


Рис. 3. Нетипичные варианты формы дольки X: а — неправильный; б — возрастная атрофия

в самом начале, 1 листок на основании, по 3 с каждой стороны свободной части и заканчивающуюся остроконечной вершиной, можно считать анатомическим стандартом.

Выводы

Встречаются три классических варианта формы дольки X, неправильные и атрофические варианты.

Анатомическим стандартом можно считать дольку, имеющую первый листок в самом начале, 1 листок на основании и по 3 с каждой стороны свободной части и заканчивающуюся остроконечной вершиной.

Полученные данные могут стать основой для построения атласов серийных срезов мозжечка, составленных с учетом индивидуальной анатомической изменчивости.

Список литературы

1. Синельников Р. Д. Атлас анатомии человека : в 4 т. / Р. Д. Синельников, Я. Р. Синельников. — М. : Медицина, 1996. — Т. 4. — 1996. — С. 71–75.
2. Степаненко А. Ю. Структурная организация и вариантная анатомия белого вещества червя мозжечка человека / А. Ю. Степаненко // Медицина сьогодні і завтра. — 2011. — № 3 (52). — С. 5–10.
3. Калиниченко С. Г. Кора мозжечка / С. Г. Калиниченко, П. А. Мотавкин. — М. : Наука, 2005. — 320 с.
4. Соловьев С. В. Размеры мозжечка человека по данным МР-томографии / С. В. Соловьев // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2006. — № 1. — С. 19–22.
5. Three-dimensional MRI atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space / J. D. Schmahmann, J. Doyon, D. McDonald [et al.] // Neuroimage. — 1999. — Sep. — V. 10 (3), pt. 1. — P. 233–260.
6. Van Essen D. C. Surface-based atlases of cerebellar cortex in the human, macaque, and mouse / D. C. Van Essen // Ann. N.-Y. Acad. Sci. — 2002. — Dec. — V. 978. — P. 468–479.
7. Probabilistic 3D MRI atlas of the human cerebellar dentate/interposed nuclei / A. Dimitrova, D. Zeljko, F. Schwarz [et al.] // Neuroimage. — 2006. — Mar. — V. 30 (1). — P. 12–25.
8. MRI atlas of the human cerebellar nuclei / A. Dimitrova, J. Weber, C. Redies [et al.] // Neuroimage. — 2002. — Sep. — V. 17 (1). — P. 240–255.
9. A probabilistic MR atlas of the human cerebellum / J. Diedrichsen, J. H. Balsters, J. Flavell [et al.] // Neuroimage. — 2009. — May 15. — V. 46 (1). — P. 39–46.
10. Ellis R. S. Norms for some structural changes in human cerebellum from birth to old age / R. S. Ellis // J. Comp. Neurol. — 1920/1921. — V. 32. — P. 1–35.
11. Бекова Д. Б. Индивидуальная анатомическая изменчивость органов, систем и формы тела человека / Д. Б. Бекова. — К. : Здоров'я, 1988. — 224 с.
12. Корольков А. А. Философские проблемы и нормы в биологии и медицине / А. А. Корольков, В. П. Петленко. — М. : Просвещение, 1977. — 391 с.
13. Максименков А. Н. Учение об изменчивости органов и систем тела человека / А. Н. Максименков // Вестник хирургии. — 1957. — № 8. — С. 3–19.
14. Маргорин Е. М. Индивидуальная анатомическая изменчивость организма человека / Е. М. Маргорин. — М., 1975. — 215 с.
15. Мардерштейн И. Г. О трактовке нормы в анатомии человека / И. Г. Мардерштейн // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1965. — № 12. — С. 83–87.
16. Сперанский В. С. О понятии анатомической нормы / В. С. Сперанский // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1967. — № 6. — С. 101–107.
17. Шевкуненко В. Н. Материалы по типовой анатомии нервной системы / В. Н. Шевкуненко // Современная клиника. — 1932. — Т. 318. — С. 7–10.

О.Ю. Степаненко, Н.І. Мар'єнко

СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ І ВАРІАНТНА АНАТОМІЯ ЧАСТОЧКИ X ЧЕРВ'ЯКА МОЗОЧКА ЛЮДИНИ

Встановлено варіанти структурної організації часточки X черв'яка мозочка. Описано три класичні варіанти її будови. Виділено анатомічний стандарт.

Ключові слова: мозочок, людина, варіантна анатомія.

A.Yu. Stepanenko, N.I. Maryenko

STRUCTURAL ORGANIZATION AND VARIANT ANATOMY OF LOBULE X OF THE HUMAN CEREBELLAR VERMIS

Installed versions of the structural organization of the lobule X of the cerebellar vermis. Three classical variants of its shape are described. Anatomical standard is proposed.

Key words: cerebellum, the person, variant anatomy.

Поступила 17.10.11

УДК 591.17:599.323.4

*Е.Ю. Бессалова**Крымский государственный медицинский университет
им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь***МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СТРУКТУРНОЙ
И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АСИММЕТРИИ ОРГАНОВ
НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ БЕЛЫХ КРЫС**

Описаны доступные экспериментальные методы исследования асимметрии нейроэндокринных органов. Показаны высокая информативность исследования функциональной межполушарной асимметрии головного мозга белых крыс в тесте «открытое поле» и важность изучения структурной асимметрии нейроэндокринных органов как ее морфологической основы.

Ключевые слова: асимметрия, анатомия, физиология, белые крысы.

Нервная, эндокринная и иммунная системы асимметричны по ряду морфологических и функциональных параметров как по отдельности, так и в составе единого блока. Морфологическая основа асимметрии является структурным базисом функциональных отличий и индивидуального профиля асимметрии, под которым понимается присущее каждому субъекту сочетание функциональных асимметрий регуляторной системы и органов-мишеней [1, 2]. Явление функциональной асимметрии описано в норме, при патологии и экспериментальных воздействиях. Нобелевский лауреат Л. Сперри доказал, что «каждое полушарие обладает собственными памятью и опытом познания, которые недоступны для воспроизведения другим полушарием» [3]. В контралатеральных участках ЦНС установлено неодинаковое содержание медиаторов, нейроромонов и рецепторов к ним [1]. Половой диморфизм межполушарной асимметрии связан с перинатальным влиянием гормонов. Электрофизиологическую и нейрохимическую асимметрию мозга поддерживает афферентная информация от периферических органов. Так, локализация плаценты с правой или левой стороны меняет параметры асимметрии мозга [1]. Функция эндокриноцитов, пролиферативная активность гемопоэтических клеток и клеток тимуса зависят от стороны их происхождения и доминантности полушария мозга особи, что отражает асимметрию эндокринной и иммунной систем [2].

Цель данной работы — описать методы исследования структурной и функциональной асимметрии нейроэндокринных органов белых крыс.

Объект и методы. Крысы — универсальные лабораторные животные, отличающиеся высоким темпом репродукции, частой сменой генераций. Показатели нормы крыс широко изучены, что делает их удобным объектом для экспериментальных работ. Наши исследования были проведены на 40 белых крысах (возраст — 6 месяцев, масса — 240–280 г).

Исследование направления и степени межполушарной функциональной асимметрии удобно проводить, используя метод «открытого поля» — высокочувствительный и простой в исполнении тест, характеризующий регулируемую и интегрирующую функцию ЦНС [4, 5].

Для проведения теста «открытое поле» использовали стандартную установку, представляющую собой ярко освещенную круглую матовую арену белого цвета с пластиковым бортом высотой 50 см и дном диаметром 1 м, фиксированную на каркас. За 24 часа до тестирования максимально исключали манипуляции с животными, перед тестированием животные находились в своих клетках. Все экспериментальные воздействия в подготовительный период выполняли максимально стандартным способом, чтобы погрешность опыта имела систематический характер. У самок исследование проводили в две противоположных стадии эстрального

© Е.Ю. Бессалова, 2011

цикла — в стадии эструс и диэструс. Тестирование проводили в фиксированное время суток. Маркированную крысу помещали в центр арены и с помощью видеокамеры делали запись передвижения ее в установке. Время определяли, исходя из целей эксперимента, поскольку в первые 3–4 минуты тестирования поведение связано с такими факторами, как внезапность и новизна, а в дальнейшем оно переходит в поведение патрулирования, отличающееся иными нейрохимическими механизмами. После тестирования каждого животного арену мыли влажной губкой для устранения запаха. По материалам видеозаписи заполняли протокол поминутной регистрации движения в «открытом поле», после чего заполняли сводные таблицы для статистических исследований.

Для исследования функциональной асимметрии подсчитывали количество правосторонних и левосторонних ротаций при движении. Вычисляли коэффициент асимметрии, выраженный в единицах и в процентах, по формулам $k=L/R$ и $K=L \cdot 100/(L+R)$, где k — коэффициент асимметрии, выраженный в единицах (во сколько раз количество левосторонних ротаций больше количества правосторонних); K — коэффициент асимметрии, выраженный в процентах (сколько процентов составляют левосторонние ротации); L — количество левосторонних ротаций; R — правосторонних. Асимметрию движения вычисляли также по формуле $K_{ас}=(L-R)/(R+L) \cdot 100\%$, где $K_{ас}$ — коэффициент, показывающий, на сколько процентов количество левосторонних ротаций больше количества правосторонних. Такой коэффициент вычисляли с положительным или отрицательным знаком при выборе направления. Это позволило оценить степень и направленность асимметрии. Вычисляли относительный уровень асимметрии (ОУА) как степень отклонения асимметрии движения в опыте (О) от таковой в контроле (К) животных: $ОУА=(К-О)/К$. Для исследования структурной асимметрии органов проводили сравнительный анализ размерно-массовых показателей контралатеральных долей или правых и левых парных органов. Анализ асимметрии биометрических параметров проводили по формуле $K_a=100(F_1-F_2)/F_1$, где K_a — коэффициент асимметрии; F_1 — больший параметр; F_2 — меньший параметр измерения.

Результаты и их обсуждение. Направление и степень функциональной асимметрии

являются интегральным показателем деятельности ЦНС, указывают на доминантное полушарие. Доминирующее направление поворотов, коэффициент асимметрии, как и предпочтительное использование лапы при доставании пищи, свидетельствуют о превосходстве по моторной активности контралатерального полушария головного мозга.

При тестировании белых крыс в норме и после парентерального введения биопрепарата, оказывающего комплексное воздействие на звенья нейроэндокринной регуляторной системы, мы установили, что тест «открытое поле» является высокочувствительным даже к незначительным изменениям условий эксперимента. Самки белых крыс в норме в стадию эструс чаще совершают левосторонние повороты в открытом поле, самцы — правосторонние. Самки в период течки являются правополушарными животными, самцы — левополушарными [6]. Показатели локомоторной асимметрии самцов относительно стабильны: они изменяются лишь в зависимости от этапа тестирования (привыкание к манежу увеличивает количество правосторонних ротаций), но практически не изменяются в зависимости от сезона года и экспериментального воздействия. Показатели локомоторной асимметрии самок лабильны и зависимы от стадии эстрального цикла, сезона года и экспериментального воздействия: зимой и весной у самок в диэструс преобладают правые повороты, летом и осенью — левые. Многие экспериментальные факторы вызывают обратимую инверсию показателей локомоторной асимметрии у самок. Выявленная сезонная динамика движения крыс в «открытом поле» указывает на необходимость учета фотопериода и условий освещенности при планировании экспериментальных работ. Тест «открытое поле» можно рекомендовать для исследований различных воздействий на органы нейроиммунно-эндокринной системы крыс.

При исследовании структурной асимметрии исходили из следующих положений. Большинство эндокринных органов являются парными или состоят из контралатеральных структур, для которых свойственна асимметрия, при этом правые и левые органы и их доли различаются размерами, массой, а также более тонкими морфологическими и функциональными параметрами [1, 2, 7]. В связи с этим межгрупповой сравнительный морфологический анализ возможно проводить лишь между ипсилатера-

льными органами и их долями у животных контрольных и опытных групп. При направленном исследовании структурной асимметрии проводили сравнительный анализ показателей правых и левых органов и их частей внутри одной группы в целях изучения морфофункциональной асимметрии органов в контроле и влияния экспериментального воздействия на асимметрию в опыте. При исследовании структурной асимметрии целесообразно использовать те опи-

санные коэффициенты, что и при исследовании функциональной асимметрии, адаптировав их к условиям эксперимента.

Выводы

Изучение функциональной межполушарной асимметрии головного мозга белых крыс и структурной асимметрии нейроэндокринных органов как ее морфологической основы доступно и высокоинформативно в медико-биологических экспериментах.

Список литературы

1. Функциональная межполушарная асимметрия : хрестоматия / [под. общ. ред. акад. Н. Н. Боголепова, д-ра биол. наук В. Ф. Фокина]. — М. : Научный мир, 2004. — 728 с.
2. Абрамов В. В. Асимметрия нервной, эндокринной и иммунной систем / В. В. Абрамов, Т. Я. Абрамова. — Новосибирск : Наука. Сибир. издат. фирма РАН, 1996. — 97 с.
3. Sperry R. W. Lateral specialization in the surgically separated hemispheres / R. W. Sperry // The Neuroscience : Third Study Program. — Cambridge : MIT Press, 1974. — P. 5–19.
4. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. П. Хьюстон ; пер. с англ. Е. Н. Живописцевой ; под ред. А. С. Батуева. — М. : Высшая школа, 1991. — 399 с.
5. Буркацкая Е. Н. Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях для целей гигиенического нормирования / Е. Н. Буркацкая. — К. : Украина, 1980. — 46 с.
6. Бессалова Е. Ю. Показатели локомоторной асимметрии белых крыс в норме и при парентеральном введении ксеногенной спинномозговой жидкости / Е. Ю. Бессалова // Асимметрия. — 2011. — Т. 5, № 2. — С. 3–10.
7. Лященко О. И. Структурная асимметрия яичников и матки / О. И. Лященко, Е. Ю. Бессалова // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2007. — № 1. — С. 72–74.

Є.Ю. Бессалова

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ СТРУКТУРНОЇ І ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АСИМЕТРІЇ ОРГАНІВ НЕЙРОЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ БІЛИХ ЩУРІВ

Описані доступні експериментальні методи дослідження асиметрії нейроендокринних органів. Показані висока інформативність дослідження функціональної асиметрії головного мозку білих щурів у тесті «відкрите поле» і важливість вивчення структурної асиметрії нейроендокринних органів як її морфологічної основи.

Ключові слова: асиметрія, анатомія, фізіологія, білі щури.

Ye.Yu. Bessalova

METHODS OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ASYMMETRY RESEARCH OF WHITE RATS' NEUROENDOCRINE SYSTEMS' ORGANS

The high information of research of functional intercerebral asymmetry of white rats in the test «open field» and importance of study of structural neuroendocrine organs' asymmetry as its morphological base were shown.

Key words: asymmetry, anatomy, physiology, white rats.

Поступила 06.10.11

УДК 616.45-053.31-091.8

О.О. Піга, І.В. Сорокіна

Харківський національний медичний університет

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З НЕСПРИЯТЛИВИМИ НАСЛІДКАМИ

Представлено дані морфофункціонального дослідження надниркових залоз у новонароджених з летальними кінцями. Встановлено, що у новонароджених мають місце різні варіанти відповіді на стрес: стадії спокою, напруження та виснаження. Відносна маса надниркових залоз зменшується зі збільшенням маси тіла дитини. Несприятливі антенатальні чинники призводять до різних типів ремоделювання тканини надниркових залоз.

Ключові слова: новонароджені, надниркові залози.

У функціональній системі мати-плацента-плід має місце загальна взаємодія надниркових залоз плоду, направлена на пролонгацію вагітності та розвиток і дозрівання органів і систем плоду. Відомо, що фетальна надниркова залоза продукує дегідроепіандростендіону сульфат, який є попередником естрогенів матері і опосередковано зумовлює пролонгацію вагітності та дозрівання плоду [1–5]. В той же час надниркова залоза плоду може продукувати гормон стресу — кортизол, але відомості про те, з якого тижня вагітності та в яких кількостях він синтезується, досить суперечливі [1, 5–7]. Незважаючи на те що морфогенез надниркових залоз та їхня гістофізіологія вивчені достатньо [8], залишається доволі багато складних питань для остаточного їх вивчення [1, 2, 9–11], а саме: синхронність розвитку надниркових залоз, активність аденогіпофізу в регуляції їх розвитку, роль морфологічних структур тканини надниркових залоз у перебігу неонатального періоду життя та ін. Не менш цікавим для дослідників в останні роки є вивчення морфофункціонального стану надниркових залоз у немовлят у ракурсі концепції загального адаптаційного синдрому Selye в біології новонародженої дитини, особливо від критичності стану.

Мета дослідження — дослідження морфофункціонального стану надниркових залоз у новонароджених з несприятливими виходами і вдосконалення діагностики критичних станів у них.

Матеріал і методи. Досліджено морфофункціональний стан 40 надниркових залоз у померлих новонароджених дітей різного гестаційного віку в неонатальному періоді життя, які були розподілені на групи: 1-ша група (контрольна) включала 10 доношених мертвонароджених дітей у терміні гестації 37–40 тижнів, що померли від гострої асфіксії під час пологів унаслідок гострого порушення матково-плацентарного кровообігу; 2-га група — 30 вказаних органів дітей гестаційного віку 28 тижнів (min — 23, max — 40) та масою тіла 1150 г (min — 620, max — 3600), що померли в неонатальному періоді. Термін між народженням та летальними кінцями у них становив 4 доби (min — 1, max — 21). Проспективне спостереження за новонародженими дозволило у 14 немовлят з летальними кінцями дослідити рівень вільного кортизолу в добовій сечі. Дані морфологічного дослідження 14 померлих новонароджених було розподілено в залежності від рівня секреції вільного кортизолу з сечею: 2-А група — підвищена секреція кортизолу (4 спостереження), 2-Б група — нормальна секреція кортизолу (6 спостережень), 2-В група — зменшена секреція кортизолу (4 спостереження). Рівень вільного кортизолу в сечі у новонароджених дітей визначали імуноферментним методом за допомогою імуноферментного аналізатора «Lab-line-90» (Австрія) з використанням комерційних тест-систем фірми DiaMetra (Італія). Мікротомні зрізи надниркових залоз померлих новонароджених забарвлювали гема-

© О.О. Піга, І.В. Сорокіна, 2011

токсиліном і еозином, використовували ШИК-реакцію з контролем амілазою слини для ідентифікації нейтральних мукополісахаридів. Для світлооптичного вивчення мікропрепаратів використовували мікроскоп Olympus BX-41 (Японія). Імуногістохімічне дослідження проводили на парафінових зрізах товщиною 3–5 мкм імунофлуоресцентним методом за методикою Brosman (1979). Клітини, що містили кортизол у надниркових залозах, диференціювали за допомогою моноклональних антитіл до кортизолу фірми AbD Serotec (США) за допомогою мікроскопа «Axioskop 40» (Німеччина). Для статистичної обробки даних використовували програму STATISTICA 7.

Результати дослідження. Медіаною маси тіла при народженні померлих дітей 2-А групи було значення 1575 г (min — 1100 г, max — 2060 г), 2-Б групи — 1345 г (min — 800 г, max — 3100 г), 2-В групи — 1405 г (min — 710 г, max — 3600 г) ($p_{2-А,2-Б}=1,00$; $p_{2-А,2-В}=1,00$; $p_{2-Б,2-В}=0,56$). Медіанами гестаційного віку були відповідно значення: 32 тижні (min — 27, max — 35), 29 тижнів (min — 25, max — 34), 30 тижнів (min — 23, max — 40) ($p_{2-А,2-Б}=0,33$; $p_{2-А,2-В}=0,88$; $p_{2-Б,2-В}=0,83$). Достовірно значущою була різниця в секретії вільного кортизолу в сечі в померлих новонароджених обстежуваних груп: 1417,00 нг/мл (min — 588,71 нг/мл, max — 3908,43 нг/мл), 473,25 нг/мл (min — 367,37 нг/мл, max — 545,36 нг/мл), 251,50 нг/мл (min — 225,48 нг/мл, max — 371,25 нг/мл) ($p_{2-А,2-Б}=0,01$; $p_{2-А,2-В}=0,02$; $p_{2-Б,2-В}=0,02$). З урахуванням динамічної змі-

ни розмірів і маси надниркових залоз під час ембріофетогенезу вимірювали відносну масу надниркових залоз (ВМНЗ) з подальшою будовою кривої залежності маси надниркових залоз від маси тіла. Для визначення ВМНЗ складали масу обох надниркових залоз (г), ділили на масу тіла (г) та множили на 100 (%). При збільшенні маси тіла ВМНЗ зменшується, що узгоджується з даними вітчизняних та закордонних дослідників [2, 13].

Морфометричні й імуногістохімічні дані надниркових залоз у новонароджених, які померли в неонатальному періоді життя, в залежності від рівня вільного кортизолу в сечі подано в таблиці.

Виявлено, що відносний об'єм пучкової зони, де саме відбувається продукція кортизолу, значуще збільшується у дітей, які виділяли його з сечею в надмірній кількості. У решти цей морфометричний показник був зменшений у порівнянні з контролем, що свідчило про виснаження її або недорозвиненість даної структури надниркових залоз. Така ж картина спостерігається при аналізі оптичної щільності пучкової зони. Отже, морфометричні й імуногістохімічні дані надниркових залоз померлих дітей показали, що є група дітей, яка має надмірну реакцію на дистрес під час вагітності у матері та пологів, але ці діти мають досить зрілі структурні складові залоз. Водночас у дітей з нормальним та зниженим вмістом кортизолу в сечі за відсутності різниці між розмірами спонгіоцитів та їхніх ядер спостерігається достовірне зменшення оптичної щільності як пучкової зони кори, так і феталь-

Морфометричні й імуногістохімічні дані надниркових залоз у групах спостережень (M±m)

Показник	Групи			
	1-ша	2-А	2-Б	2-В
Відносний об'єм, %				
постійної кори	40,14±4,50	40,05±0,91	34,72±0,53	34,03±0,24
клубочкової зони	3,36±0,20	3,93±0,03*	4,24±0,27	4,30±0,29*
пучкової зони	36,49±3,10	37,36±0,68 ^{#^}	30,12±0,65*	29,50±0,25*
фетальної кори	45,12±3,90	46,11±0,78	48,40±0,71	48,01±0,44
Діаметр спонгіоцитів, ×10 ⁻⁶ м	14,23±0,50	14,98±0,05 [^]	14,25±1,38 [^]	12,03±0,14*
Діаметр ядра спонгіоцитів, ×10 ⁻⁶ м	6,14±0,39	6,13±0,01	6,23±0,30	5,83±0,12
Оптична щільність імунофлуоресценції, у. о.				
пучкової зони	2,11±0,07	2,89±0,01 ^{*#^}	1,13±0,25*	0,91±0,04*
фетальної кори	1,21±0,08	1,86±0,03 ^{*#^}	1,04±0,04*	1,02±0,03*

Примітка. Достовірна різниця за t-критерієм Стьюдента на рівні $p < 0,05$ при порівнянні з показником: * контролю; # 2-Б групи; ^ 2-В групи.

ної, що свідчить про виснаження синтезу гормонів стресу. В новонароджених з низьким рівнем вільного кортизолу в сечі має місце не лише зменшення оптичної щільності пучкової зони кори, яка продукує гормон стресу, а й значуще зменшення діаметрів спонгіоцитів. Можна також припустити процеси порушень клітинного дизембріогенезу або структурного ремоделювання надниркових залоз. При мікроскопічному дослідженні тканини надниркових залоз у померлих новонароджених виявили порушення співвідношення відносних об'ємів дефінітивної та фетальної кори як у бік збільшення їх, так і в бік зменшення відносного об'єму дефінітивної кори з наявністю кіст у фетальній та дефінітивній зонах. Клубочкова зона дефінітивної кори була представлена дрібними клітинами овальної та округлої форми, цитоплазма яких характеризувалась слабою базофілією, була зернистою з невеликим вмістом глікогену (ШИК-реакція слабопозитивна, контроль з амілазою слини). Цитоплазма клітин помірно вакуолізована. Ядра клітин помірно базофільні, ядерця виявлялися не в кожному ядрі. В деяких клітинах спостерігалось по 2 ядерця. Клітини, як правило, розташовувалися компактно, рідше — пухко. Мозаїчність клубочкової зони була помірно вираженою. В деяких полях зору були клітини з гіпертрофованими ядрами. Пучкова зона кори надниркових залоз при мікроскопії була представлена великими призматичними спонгіоцитами зі слабобазофільною цитоплазмою. Клітини розташовувалися серед тонких прошарків сполучної тканини у вигляді стовпчиків, орієнтованих перпендикулярно до поверхні органа. «Колончатість» будови була порушеною. В пучковій зоні кори мозаїчність була виражена різною мірою. Мікроскопічні зміни виявлені й у фетальній зоні кори надниркових залоз. Як правило, клітини були великі, багатокутні, зі світлою еозинофільною, слабою ШИК-позитивною цитоплазмою. Ядра їх округлі, великі, містять 1–2 ядерця та брилики хроматину. Мозаїчність будови фетальної зони була виражена по-різному — від вираженої до слабкої. В різних зонах кори надниркових залоз мікроскопічно мали місце явища цитолізу з резорбцією клітин з формуванням мікрокіст (рис. 1).

Не менш цікавою морфологічною знахідкою поряд з мікрокістами була аденоматозна трансформація тканини надниркових залоз (рис. 2), які є компенсаторною гіпер-

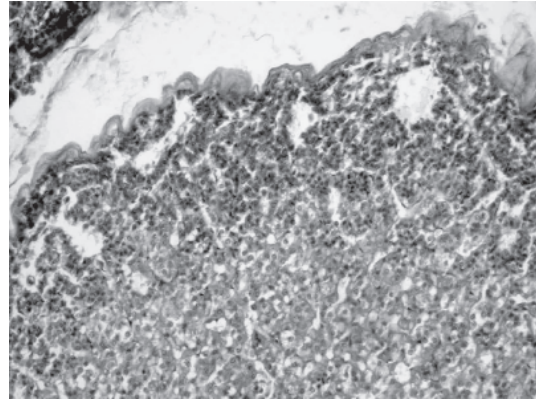


Рис. 1. Кістоподібна структура в клубочковій зоні кори надниркових залоз у померлого новонародженого Г., 7 діб, гестаційний вік 28 тижнів, маса тіла 1060 г. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$

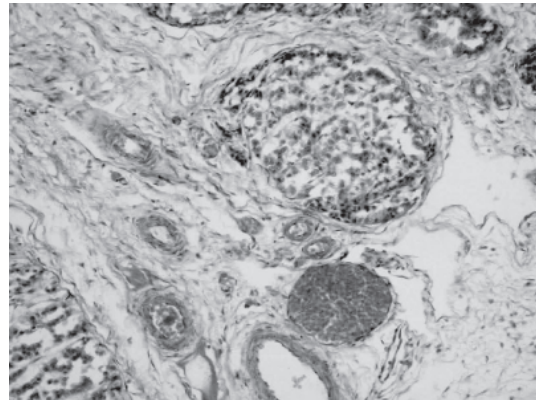


Рис. 2. Субкапсулярна аденома надниркової залози у померлого новонародженого Х., гестаційний вік 32 тижні, маса тіла 1300 г, постнатальний вік 2 доби. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 200$

плазією тканини надниркових залоз на тривалій дистрес.

В залежності від рівня екскреції вільного кортизолу з сечею спостерігалась різна оптична щільність спонгіоцитів при обробці мікропрепаратів моноклональними антитілами до кортизолу (рис. 3, 4).

У новонароджених з низьким рівнем вільного кортизолу в сечі не лише зменшена оптична щільність пучкової зони кори, яка продукує гормон стресу, а й суттєво зменшені діаметри спонгіоцитів. З урахуванням того, що відносні об'єми дефінітивної та фетальної зон не мають відмінностей у дітей різних груп, ми не можемо стверджувати існування первинної гіпоплазії надниркових залоз і припускаємо процеси порушень клітинного дизембріогенезу або структурного ремоделювання надниркових залоз на тлі несприятливого перебігу вагітності.

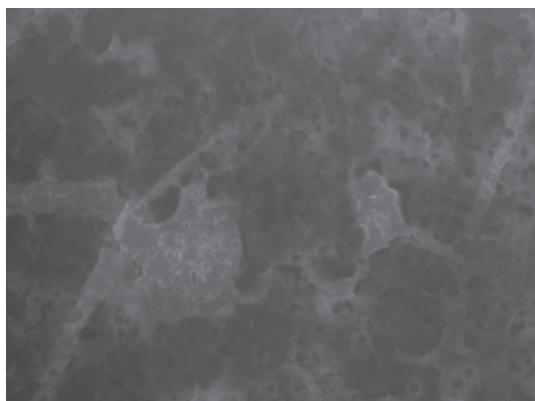


Рис. 3. Яскраве освітлення спонгіоцитів пучкової зони при імунофлюоресцентному дослідженні препарату надниркової залози моноклональними антитілами до кортизолу у померлого новонародженого З., гестаційний вік 40 тижнів, маса тіла 4200 г, $\times 400$

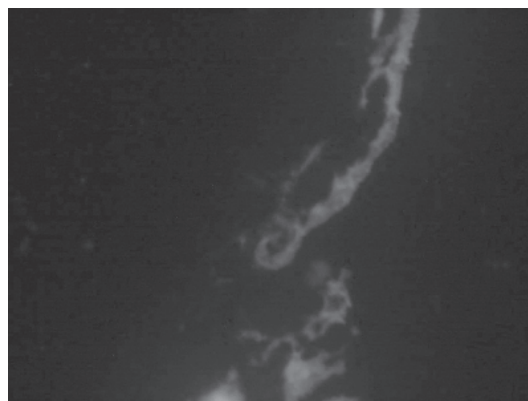


Рис. 4. Слабе освітлення спонгіоцитів пучкової зони при імунофлюоресцентному дослідженні препарату надниркової залози моноклональними антитілами до кортизолу у померлого новонародженого Л., гестаційний вік 27 тижнів, маса тіла 800 г, постнатальний вік 1 доба, $\times 400$

Висновки

1. У новонароджених спостерігаються різні стадії відповіді на стрес (стадії спокою, напруги і виснаження), про що свідчать морфометричні показники та дані функціональної активності клітин надниркових залоз.

2. Відносна маса надниркових залоз зменшується при збільшенні маси тіла немовля.

3. Несприятливі антенатальні чинники призводять до структурного remodelювання тканини надниркових залоз у новонароджених з несприятливим перебігом неона-

тального періоду: як вторинної гіпоплазії органа, так і його гіпертрофії.

4. Знання морфофункціональних особливостей розвитку, морфології надниркових залоз протягом перинатального періоду життя людини сприяє більш достовірній діагностиці критичних станів та оптимізує прогнозування перебігу неонатального періоду.

Перспективами подальших досліджень є вивчення морфофункціонального стану гіпофізарно-наднирковозалозної системи у новонароджених.

Список літератури

1. *Ishimoto H.* Development and function of the human fetal adrenal cortex: a key component in the fetoplacental unit / H. Ishimoto, R. B. Jaffe // *Endocrine Reviews*. — 2011. — № 32. — P. 317–355.
2. *Mesiano S. B.* Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex / S. B. Mesiano, R. B. Jaffe // *Endocrine Reviews*. — 1997. — V. 18 (3). — P. 378–403
3. *Watterberg K.* Fetal adrenal development implications for lung development and postnatal disease / K. Watterberg // *NeoReviews*. — 2006. — V. 7, № 3. — P. e135–e142.
4. *Miwa M.* Late-onset circulatory collapse in very low-birthweight infants: a Japanese perspective / M. Miwa, S. Kusuda, K. Ikeda // *NeoReviews*. — 2009. — V. 10, № 8. — P. e381–e386.
5. *Bizzarro M. J.* Effects of hormones on fetal lung development / M. J. Bizzarro // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* — 2004. — V. 31 (4). — P. 949–961.
6. *Tegethoff M.* Effects of intrauterine exposure to synthetic glucocorticoids on fetal, newborn, and infant hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in humans: a systematic review / M. Tegethoff, C. Pryce, G. Meinschmidt // *Endocrine Reviews*. — 2009. — V. 30 (7). — P. 753–789.
7. Assessing cortisol production in preterm infants: do not dispose of the nappies / M. Heckmann, M. F. Hartmann, B. Kampschulte [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Nov. — V. 19 (11). — P. 1299–1302.
8. *Кихтенко Е. В.* Морфофункціональна характеристика гіпофізарно-надпочечникової системи плодів і новонароджених, виношених в умовах хронічної внутрішньорічної гіпоксії / Е. В. Кихтенко, А. В. Андреев // *Вісник морфології*. — 2009. — № 15 (1). — С. 21–24.
9. The periphery of the human fetal adrenal gland is a site of angiogenesis: zonal differential expression and regulation of angiogenic factors / H. Ishimoto, K. Minegishi, T. Higuchi [et al.] // *The J. of Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 2008. — V. 93 (6). — P. 2402–2408.
10. *King P. J.* Shh signaling regulates adrenocortical development and identifies progenitors of steroidogenic lineages / P. J. King, A. Paul, E. Laufer // *PNAS USA*. — 2009. — V. 106 (50). — P. 21185–21190.

11. Effect of dose on response to adrenocorticotropin in extremely low birth weight infants / K. Watterberg, M. Shaffer, J. Garland [et al.] // The J. of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2005. — V. 90 (12). — P. 6380–6385.

12. Watterberg K. L. Adrenocortical function and dysfunction in the fetus and neonate / K. L. Watterberg // Semin. Neonatol. — 2004. — V. 9. — P. 13–21.

13. Хмара Т. В. Розвиток та становлення топографії надниркових залоз в ранньому періоді онтогенезу людини : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.01 «Нормальна анатомія» / Т. В. Хмара. — Тернопіль, 1999. — 19 с.

Е.А. Рига, И.В. Сорокина

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ИСХОДАМИ

Представлены данные морфофункционального исследования надпочечников у новорожденных с летальными исходами. Установлено, что у новорожденных имеются различные варианты ответа на стресс: стадии покоя, напряжения и истощения. Относительная масса надпочечников уменьшается по мере увеличения массы тела ребенка. Неблагоприятные антенатальные причины приводят к различным типам ремоделирования ткани надпочечников.

Ключевые слова: новорожденные, надпочечники.

O.O. Riga, I.V. Sorokina

MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL STATE OF ADRENAL GLANDS IN NEWBORNS WITH POOR OUTCOMES

The morphological and functional investigation of adrenal glands data in newborns with lethal outcomes are shown. It is determined, that the difference types of responsiveness to stress take place in neonates: rest stage, potential stress and exhaustion one. The relative weight of adrenal gland decreases appropriate increasing of the infant's body weight a remodelling was determined. There are direction and intensity of compensatory and adaptive processes. The disadvantageous antenatal causes lead to difference types of adrenal remodelling tissue.

Key words: neonates, adrenal glands.

Поступила 30.06.11

УДК 616.692-039.12-053.13-053.31-091.8:577.175.6]-02:618.3-008.6

С.Н. Потапов, Н.И. Горголь, А.В. Андреев

Харьковский национальный медицинский университет

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОК ЛЕЙДИГА ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Проведено морфологическое и морфометрическое исследования влияния преэклампсии на клетки Лейдига у плодов и новорожденных. Обнаруженные изменения касаются строения, а также морфометрических параметров данных клеток. Степень выраженности изменений прямо пропорциональна степени тяжести преэклампсии.

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, семенная железа, клетка Лейдига.

В последнее время усилился интерес педиатров и подростковых врачей к андрологическим заболеваниям у детей и подростков. Наиболее распространенной формой нарушения полового созревания юношей является задержка полового развития, которая, по данным [1, 2], варьирует от 0,4 до 9,8 %. Причинами задержки полового развития являются различные факторы, среди которых особое значение уделяют особенностям пренатального развития, когда не только формируются органы репродуктивной системы, но и строятся гипоталамо-гипофизарно-гонадные взаимоотношения. Патологическое течение беременности выявлено у большинства матерей, дети которых имели задержку пубертата [3].

На основании значительного количества исследований в настоящее время можно с определенной степенью достоверности прогнозировать возникновение тех или иных поражений органов и систем у детей в постнатальном периоде развития при различных патологических состояниях их матерей во время беременности [4–8].

Среди неблагоприятных факторов во внутриутробном периоде развития — наиболее грозное осложнение беременности — преэклампсия, составляющая, по данным разных авторов, от 6–12 % [9, 10] до 20 % всех поражений [11–13].

Изучение особенностей морфологических изменений семенных желез плодов и новорожденных от матерей с преэклампсией позволит раскрыть новые звенья в патогенезе и морфогенезе нарушений семенных желез и сперматогенеза, что создаст новые направления в профилактике и лечении андрогенной патологии детей и подростков.

© С.Н. Потапов, Н.И. Горголь, А.В. Андреев, 2011

Целью данного исследования явилось изучение морфофункционального состояния клеток Лейдига плодов и новорожденных от матерей, беременность которых была осложнена преэклампсией различной степени тяжести.

Материал и методы. Изучали плоды и новорожденных от матерей, беременность которых была осложнена преэклампсией легкой (ПЭ1), средней тяжести (ПЭ2) и тяжелой (ПЭ3) степени. Группу контроля (К) составили плоды и новорожденные от матерей с физиологической беременностью. Согласно приведенному разделению материала в группы ПЭ1 и ПЭ2 вошло по 20 наблюдений, в группу ПЭ3 — 15 наблюдений, в контрольную группу — 20 наблюдений.

Причинами смерти плодов явилось острое нарушение маточно-плацентарного и пуповинного кровообращения. Новорожденные погибли от ишемически-гипоксического поражения центральной нервной системы.

Для морфологического исследования из семенных желез вырезали кусочки паренхимы, которые фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. После стандартной проводки и заливки в парафин изготавливали серийные срезы толщиной $(4-5) \cdot 10^{-6}$ м. Морфологическую обработку проводили с помощью гистологических и морфометрических методов исследований [14]. При обзорной микроскопии оценивали гистологические особенности клеток Лейдига, после чего изучали следующие морфометрические параметры данных клеток: среднюю площадь ядра, клетки и цитоплазмы, а также ядерно-цитоплазматическое отношение. Гистологические и морфометрические исследования проводили на микроскопе

Olympus BX-41 с использованием программ Olympus DP-Soft (Version 3:1) и Excel [15].

Полученный в результате морфометрического исследования цифровой массив данных обрабатывали методами математической статистики с использованием вариационного анализа: вычисляли среднюю арифметическую, среднеквадратическое отклонение, среднюю ошибку разницы, вероятность различия. Вероятность различия между двумя средними при малых выборках определяли по таблице Стьюдента с соблюдением условия $(n_1 + n_2 - 2)$. При определении степени вероятности допускали точность $p < 0,05$, что, как известно, соответствует $P > 95,0\%$ [16].

Результаты исследования. В контрольной группе в интерстициальной ткани семенных желез залегают немногочисленные glanduloциты — клетки Лейдига. Встречаются клетки Лейдига непостоянно и залегают группами по 5–8 клеток, преимущественно вокруг сосудов. Они округлой, овальной, веретеновидной или многоугольной (полигональной) формы, обладают бледной эозинофильной цитоплазмой, вакуолизированной по периферии. Ядра клеток Лейдига крупные, сферические, имеют отчетливую кариолемму, содержат мелкодисперсный хроматин и 1–2 крупных ядрышка. Встречаются единичные клетки Лейдига с пикнотичным ядром и вакуолизированной цитоплазмой. Средние показатели карио- и цитоморфометрии клеток Лейдига плодов и новорожденных контрольной группы представлены в таблице.

В группе ПЭ1 клетки Лейдига встречаются чаще, чем в контрольной, залегают группами по 7–10 клеток, преимущественно периваскулярно. Они крупные, чаще всего полигональной формы с бледной эозинофильной цитоплазмой. Отмечается вакуолизация цитоплазмы: от умеренной по периферии клетки до значительной и диффузной. Ядра крупные, округлые, содержат мелкодисперсный хроматин и 1–2 крупных яд-

рышка. Встречаются единичные клетки Лейдига с пикнотичным ядром и вакуолизированной цитоплазмой. Средние показатели карио- и цитоморфометрии клеток Лейдига группы ПЭ1 представлены в таблице.

В группе ПЭ2 клетки Лейдига встречаются реже, чем в контрольной и группе ПЭ1, небольшими группами по 3–6 клеток, преимущественно периваскулярно. В тех участках железы, где выражен отек интерстиция, они обнаруживаются редко. Клетки Лейдига крупные, имеют полигональную форму, бледно окрашенную эозином цитоплазму с признаками умеренной вакуолизации, преимущественно в периферических отделах. Ядра округлые, содержат мелкодисперсный хроматин, ядрышки встречаются непостоянно. В популяции клеток Лейдига постоянно и в большем, чем в контрольной и группе ПЭ1, количестве встречаются клетки с пикнотичным ядром и вакуолизированной цитоплазмой.

В части исследованных случаев нами были обнаружены выраженные изменения клеток сперматогенного эпителия в виде гидропической дистрофии. В таких наблюдениях клетки Лейдига характеризуются компактным расположением, плотной, интенсивно эозинофильной цитоплазмой без признаков вакуолизации и мелкими гиперхромными ядрами. Средние показатели карио- и цитоморфометрии клеток Лейдига плодов и новорожденных группы ПЭ2 представлены в таблице.

В группе ПЭ3 клетки Лейдига встречаются не в каждом поле зрения. Залегают небольшими группами по 2–3 клетки, местами в виде единичных экземпляров, кое-где увеличиваясь до 4 клеток в группе, преимущественно периваскулярно. В участках выраженного отека и склероза клетки Лейдига не определяются. В отличие от групп ПЭ1 и ПЭ2 клетки Лейдига у плодов и новорожденных группы ПЭ3 заметно меньших размеров, имеют овальную или полигональную форму и компактную цитоплазму, бледно окрашен-

Морфометрические показатели клеток Лейдига семенных желез плодов и новорожденных

Показатель	Контроль	ПЭ1	ПЭ2	ПЭ3
Площадь, $\times 10^{-11}$ м ²				
ядра	1,40±0,04	1,55±0,05 [@]	1,09±0,03*	0,77±0,02*
клетки	5,38±0,17	7,40±0,29*	5,24±0,21 [^]	3,21±0,05*
цитоплазмы	3,98±0,14	5,85±0,25*	4,15±0,20 [^]	2,44±0,04*
Ядерно-цитоплазматическое отношение	0,36±0,01	0,27±0,01*	0,28±0,01*	0,32±0,01 [#]

Примечание. Различия достоверны при сравнении с контролем: * $p < 0,001$; # $p < 0,01$; @ $p < 0,05$; ^ $p > 0,05$.

ную эозином. Признаки вакуолизации цитоплазмы отсутствуют. Ядра округлые, содержат мелкодисперсный хроматин, ядрышки встречаются непостоянно.

Довольно часто встречаются дегенеративные формы клеток Лейдига с сильно вакуолизированной цитоплазмой вплоть до баллонной дистрофии и пикнотичными ядрами. Средние показатели кардио- и цитоморфометрии клеток Лейдига плодов и новорожденных группы ПЭЗ представлены в таблице.

Обсуждение результатов. Морфологическое исследование показало, что в группах ПЭ2 и ПЭЗ количество клеток Лейдига в группах их залегания уменьшено относительно такового в контрольной группе и их большая часть имеет низкий уровень морфофункциональной активности, а меньшая — находится в состоянии тяжелой гидрорической дистрофии и некробиоза. Это подтверждено и данными морфометрического исследования: в группе ПЭЗ отмечено достоверное уменьшение таких параметров, как площадь ядра, клетки и цитоплазмы, а также ядерно-цитоплазматического отношения, относительно контроля. А в группе ПЭ2 по сравнению с показателями контрольной группы достоверно уменьшены площадь ядра и ядерно-цитоплазматическое отношение, а достоверной разницы в таких параметрах, как площадь клетки и цитоплазмы, обнаружено не было. Данный факт связан с тем, что часть клеток Лейдига была обычных или немного увеличенных размеров, а в наблюдениях, где клетки сперматогенного эпителия находились в состоянии гидрорической дистрофии, клетки Лейдига были малых размеров и имели вид покоящихся, неактивных клеток.

В то же время в группе ПЭ1 количество клеток Лейдига в группах их залегания было наибольшим среди всех групп, причем данные клетки имели признаки увеличенной морфофункциональной активности, что также подтверждено данными, полученными при морфометрическом исследовании: увеличены площадь ядра, клетки и цитоплазмы, а ядерно-цитоплазматическое отношение достоверно уменьшено относительно контроля.

Таким образом, ПЭ легкой степени выступает в роли своеобразного стимулирующего

фактора, который вызывает гиперплазию и гипертрофию клеток Лейдига плодов во внутриутробном периоде. Данный феномен описан в ряде морфологических исследований в отношении соматометрических показателей плода и является частным отображением распространенной адаптивной реакции при осложненной беременности в ответ на патогенное воздействие легкой степени [17]. Преэклампсия средней тяжести и тяжелой степени ведут к выраженным морфофункциональным изменениям клеток Лейдига, которые, как известно, секретируют мужские половые гормоны (тестостерон и его производные), регулирующие дифференцировку половых органов, половое развитие, сперматогенез и образование спермы и необходимы для поддержания полового влечения, потенции и эякуляции, зависящих от концентрации данных гормонов, а потому снижение их синтеза может быть одной из основных причин бесплодия мужчин [18–21].

Следовательно, преэклампсия оказывает отрицательное влияние на внутриутробное формирование клеток Лейдига и, вероятно, в будущем может проявиться андрологическими нарушениями детского и подросткового возраста.

Выводы

1. Обнаруженные морфологические и морфометрические изменения в клетках Лейдига плодов и новорожденных от матерей с преэклампсией легкой степени тяжести отображают адаптивную реакцию, возникающую при легком действии повреждающего фактора.

2. У плодов и новорожденных от матерей с преэклампсией средней тяжести и тяжелой степени патоморфологические изменения в семенных железах отображают срыв адаптивных процессов, что проявляется дистрофическими изменениями в клетках Лейдига, прямо пропорциональными степени тяжести преэклампсии.

3. Преэклампсия оказывает отрицательное влияние на внутриутробное формирование семенных желез, что в будущем может проявиться разнообразными андрологическими нарушениями в детском и подростковом возрасте.

Список литературы

1. Задержка полового развития мальчиков / [Плехова Е. И., Хижняк О. О., Левчук Л. П. и др.]; под ред. проф. Е. И. Плеховой. — М. : Знание, 2000. — 112 с.
2. Коколина В. Ф. Детская эндокринология : руководство для врачей / В. Ф. Коколина. — М. : Медицина, 2001. — 368 с.

3. Багацька Н. В. Генетичні фактори у виникненні порушень статевого розвитку у хлопців-підлітків : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра біол. наук : спец. 03.00.15 «Генетика» / Н. В. Багацька. — К., 2004. — 38 с.
4. Геращенко Г. В. Вікові особливості гістоструктури органів-продуцентів стероїдних гормонів — нащадків стресованих матерів / Г. В. Геращенко, Л. Ю. Сергієнко // Фундаментальні питання експериментальної та клінічної ендокринології (Четверті Данилевські читання) : зб. наук. праць. — Харків, 2005. — С. 43–44.
5. Савельєва Г. М. Роль интранатальной охраны плода в улучшении перинатальных исходов / Г. М. Савельева, М. А. Курцер, Р. И. Шалина // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 5. — С. 3–8.
6. Шадлун Д. Р. Прогнозування та профілактика перинатальних втрат на сучасному етапі / Д. Р. Шадлун // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2002. — № 1. — С. 48–51.
7. Ювенологія : практикум з підліткової медицини / [за ред. проф. Л. К. Пархоменко]. — Харків : Факт, 2004. — 720 с.
8. Impact of maternal drug dependency on birth weight and head circumference of offspring / T. M. Doberczak, J. C. Thoruton, J. Bernstein, S. R. Kandall // Amer. J. Dis. Child. — 1987. — V. 141, № 11. — P. 1163–1167.
9. Маркеры эндотелиальной дисфункции при гестозе беременных / И. Д. Медвинский, Л. Н. Юрченко, О. И. Якубович [и др.] // Современные аспекты акушерства, гинекологии и неонатологии : материалы республ. науч.-практ. конф. «Перинатальная кардиология» с междунар. участием. — Екатеринбург, 1998. — С. 157–163.
10. Пальцев М. А. Патологическая анатомия : в 2 т. / М. А. Пальцев, Н. М. Аничков. — М. : Медицина, 2001. — Т. 2, ч. II. — 680 с.
11. Ранняя диагностика тяжелой формы гестоза по оценке суточной экскреции материнских, плацентарных и фетальных стероидов / Т. В. Братчикова, А. Д. Подтетенов, В. В. Прозоров [и др.] // Российский медицинский журнал. — 2004. — № 3. — С. 35–38.
12. Диагностика и прогнозирование развития тяжелых форм гестоза у беременных / В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова, В. А. Петрухин, Ю. Б. Котов // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2006. — № 1. — С. 69–72.
13. Шарапова О. В. Состояние и перспективы развития акушерской и неонатологической помощи в стране / О. В. Шарапова // Педиатрия. — 2003. — № 1. — С. 7–14.
14. Меркулов Г. А. Курс патологистологической техники / Г. А. Меркулов. — М. : Медицина, 1961. — 339 с.
15. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К. : МОРИОН, 2001. — 408 с.
16. Сергиенко В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. — М. : ГЭОТАР-Медицина, 2000. — 256 с.
17. Влияние соматометрических показателей при рождении на некоторые соматометрические и функциональные особенности 9-летних детей / Г. И. Губина-Вакулик, Т. В. Горбач, И. И. Яковцова [и др.] // Материалы IV междунар. конгресса по интегративной антропологии. — СПб., 2002. — С. 102–104.
18. Клиническая эндокринология : руководство / под ред. Н. Т. Старковой. — [3-е изд.]. — СПб. : Питер, 2002. — 576 с.
19. Мирский В. Е. Детская и подростковая андрология / В. Е. Мирский, В. В. Михайличенко, В. В. Заезжалкин. — СПб. : Питер, 2003. — 224 с.
20. Handbook of physiology. Section 7 : Endocrine system / ed. by J. C. S. Fray. — Oxford, 2000. — 750 p.
21. Oxford handbook of endocrinology and diabetes / ed. by Helen E. Turner, John A. H. Wass. — Oxford : Oxford University press, 2006. — 1005 p.

С.М. Потапов, Н.І. Горголь, А.В. Андреев

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИН ЛЕЙДИГА ПЛОДІВ І НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

Проведено морфологічне і морфометричне дослідження впливу прееклампсії на клітини Лейдига у плодів і новонароджених. Виявлені зміни стосуються структури, а також морфометричних показників даних клітин. Ступінь виразності змін прямо пропорційний ступеню тяжкості прееклампсії.

Ключові слова: вагітність, прееклампсія, сім'яна залоза, клітина Лейдига.

S.N. Potapov, N.I. Gorgol, A.V. Andreev

MORPHOLOGICAL FEATURES OF LEYDIG'S CELLS IN FETUSES AND NEWBORNS FROM MOTHERS WITH PRE-ECLAMPSIA

Pre-eclampsia influence on the Leydig's cells in fetuses and newborns was investigated using morphological and morphometrical techniques. The changes in the structure and morphometric features of Leydig's cells were revealed. The degree of the changes was directly proportional to pre-eclampsia severity.

Key words: pregnancy, pre-eclampsia, seminal gland, Leydig's cell.

Поступила 06.06.11

УДК 11.733:611.831.94

И.В. Ладная, Ю.В. Кривченко

Харьковский национальный медицинский университет

СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВНЕ- И ВНУТРИОРГАННЫХ НЕРВОВ ПОДПОДЪЯЗЫЧНЫХ МЫШЦ ШЕИ ЧЕЛОВЕКА И ИХ ВНУТРИСТВОЛЬНОЕ СТРОЕНИЕ

Исследование проведено на 55 трупах людей юношеского, зрелого и пожилого возраста. В работе были использованы макромикроскопические, гистологические, антропометрические и методы статистического анализа. Установлены закономерности вне- и внутриорганной иннервации подподъязычных мышц и характер их внутривостольного строения. При изучении иннервации данных мышц установлена индивидуальная изменчивость в топографии и в количестве нервных веточек, которые подходят к мышцам. В мышцах нервы распределялись по магистральной, рассыпной и смешанной формам.

Ключевые слова: макромикроскопия, подподъязычные мышцы, миелоархитектоника.

Шея является объектом оперативного вмешательства при различных заболеваниях. В связи с развитием нейро- и миопластических операций, особенно основанных на микрохирургической технике, большое значение приобретает исследование индивидуальной анатомической изменчивости в строении вне- и внутриорганных нервов мышц шеи.

Существует большое количество работ, посвященных изучению иннервации подподъязычных мышц шеи, однако недостаточно полно изучен характер распределения внутримышечных нервов и их изменчивость.

Данные, касающиеся особенностей структурной организации этих нервов, носят фрагментарный характер.

Цель исследования — определить индивидуальные анатомические особенности внешнего строения вне- и внутриорганных нервов подподъязычных мышц шеи человека и их внутривостольного строения.

Материал и методы. Исследование проведено на трупах 55 людей юношеского, зрелого и пожилого возраста. В данной работе были использованы макромикроскопические, морфометрические, гистологические методы исследования и методы статистического анализа [1]. Всего изучено 225 серий микроскопических препаратов нервов,

окрашенных методами Вейгерта–Паля и Krut'say.

Результаты и их обсуждение. На большинстве изученных нами препаратов иннервация подподъязычной группы мышц шеи человека осуществляется шейной петлей. Были выделены две основных формы расположения шейной петли по отношению к внутренней яремной вене. Первая, наиболее часто встречающаяся форма, — расположение шейной петли снаружи от внутренней яремной вены и вторая — расположение шейной петли внутри от яремной вены. На 2 препаратах петля не формировалась. Нами было отмечено, что при короткой шее (8 препаратов) шейная петля занимала нижнее положение, а при длинной шее (12 препаратов) — преимущественно верхнее положение. В исследованиях мы определили, что в большинстве изученных двусторонних препаратов наблюдалась асимметричность в формировании шейной петли и отходящих от нее нервов справа и слева [2].

В зависимости от формы шеи менялись и размеры мышц. Так, при длинной шее грудино-подъязычная мышца длиннее и уже, чем при короткой шее [3].

На всех изученных препаратах иннервация грудино-подъязычной мышцы осуществлялась одной–тремя нервными веточ-

© И.В. Ладная, Ю.В. Кривченко, 2011

ками, отходящими от шейной петли. Нами выделены три варианта иннервации мышцы. При первом варианте (30 случаев) эта мышца иннервировалась двумя нервными веточками и имела одну сухожильную «вставку». При этом варианте нервно-мышечные ворота находились в верхней трети и нижней трети. При втором варианте (10 случаев) иннервация мышцы осуществлялась одной нервной веточкой, нервно-мышечные ворота находились в средней трети мышцы [4]. При третьем варианте мышца иннервировалась тремя нервными веточками (20 препаратов) и имела две сухожильных «вставки». При этом варианте нервно-мышечные ворота находились в верхней, средней и нижней трети мышцы. Для внутримышечного ветвления нерва характерно образование внутримышечных сплетений. Характер внутримышечного разветвления нервов в этой мышце преимущественно рассыпной.

Иннервация грудино-щитовидной мышцы происходит от шейной петли. Эта мышца иннервируется двумя–тремя нервными веточками. Нервно-мышечные ворота находятся в верхней, средней и нижней трети мышцы с латеральной стороны на наружной ее поверхности. При иннервации мышцы двумя нервными ветками наблюдалось отхождение нервного стволика от верхнего края грудино-щитовидной мышцы в нижнюю треть щитоподъязычной мышцы. Для этой мышцы характерна смешанная форма внутримышечного ветвления, реже рассыпная [5].

На всех исследованных препаратах нервы лопаточно-подъязычной мышцы отходили от шейной петли. Чаще всего к верхнему брюшку направлялись от петли два нерва. Нервно-мышечные ворота чаще всего находятся на внутренней поверхности мышцы у края межмышечного сухожилия. Нами установлены три варианта иннервации верхнего брюшка лопаточно-подъязычной мышцы. При первом варианте ветви к мышце подходят в верхнюю треть мышечного брюшка, при втором — проникают в нижнюю треть и при третьем варианте нервно-мышечные ворота находятся в средней трети мышечного брюшка. На всех изученных препаратах нервно-мышечные ворота нижнего брюшка находятся в верхней трети мышцы, но расположены ближе к межмышечному сухожилию, чем нерв верхнего

брюшка. Форма внутримышечного распределения нервов в верхнем брюшке преимущественно рассыпная, в нижнем брюшке — смешанная. Также отмечалось, что при вступлении нерва верхнего брюшка лопаточно-подъязычной мышцы в ее верхней трети иннервация грудино-подъязычной мышцы осуществляется тремя нервными ветвями, а если нерв лопаточно-подъязычной мышцы вступает в ее нижнюю треть, — одной или двумя нервными ветвями [6].

На изученных нами препаратах щитоподъязычную мышцу иннервирует нервная ветвь, отходящая от подъязычного нерва. Мы наблюдали дополнительный нервный стволик, отходящий от шейной петли. При иннервации мышцы дополнительными источниками нервно-мышечные волокна находятся в нижней трети мышцы с латерального ее края, а при иннервации нервным стволиком, отходящим от нерва грудино-щитовидной мышцы, — в нижней трети мышцы с наружной ее поверхности в области центра мышцы. Для этой мышцы характерна рассыпная форма ветвления [7].

Анализ внутривольного строения нервов изученных мышц показывает, что толщина нервов, количество и размеры пучков, их составляющих, значительно варьируют. В воротах всех подподъязычных мышц, кроме грудино-щитовидной, нервы малопучковые, представлены стволиками в количестве от 2 до 5. В воротах грудино-щитовидной мышцы на всех препаратах количество стволиков составляло от 15 до 18.

Выводы

1. Установлена индивидуальная анатомическая изменчивость внешнего строения и структурной организации нервов подподъязычных мышц.

2. Выделены две основных формы шейной петли: дугообразная и углообразная. На ряде препаратов петля отсутствовала и иннервация подподъязычных мышц осуществлялась ветвями, формирующимися от блуждающего и подъязычного нервов.

3. Внеорганные нервы внедряются в подподъязычные мышцы преимущественно со стороны внутренних или обращенных друг к другу поверхностей. В мышцах нервы распределяются по магистральной, рассыпной и смешанной формам.

Список литературы

1. Гмурман В. Е. Теория вероятностей и математическая статистика / В. Е. Гмурман. — М. : Высшая школа, 2001. — 479 с.

2. Шевчук Т. А. Корреляция параметров миелиновых волокон больших внутрених нервов / Т. А. Шевчук, П. И. Лобко // Здравоохранение. — 2000. — № 12. — С. 8–10.
3. Шапаренко П. П. Антропометрія / П. П. Шапаренко. — Вінниця, 2000. — 71 с.
4. Стовичек Г. В. Миелоархитектоника висцеральных нервов в онтогенезе человека / Г. В. Стовичек, И. Г. Бабанова // Архив АГЭ. — 1981. — Т. 80, № 1. — С. 30–39.
5. Фаворский Б. А. К вопросу о внутривольной архитектонике периферической нервной системы / Б. А. Фаворский // Невропатология и психиатрия. — 1961. — № 2. — С. 305–309.
6. Стовичек Г. В. О закономерностях миелогенеза висцеральных нервов // Проблемы миелоархитектоники висцеральных нервов : сб. трудов. — Ярославль, 1975. — Вып. 2. — С. 3–23.
7. Внутривольное строение некоторых соматических нервов / В. В. Бобин, А. С. Кулиш, В. А. Ольховский, А. А. Терещенко // Наукові записки з питань медицини, біології, хімії, аграрії та сучасних технологій навчання : щорічник. — К.—Тернопіль, 1997. — Вип. 1, ч. 1. — С. 65–66.

І.В. Ладна, Ю.В. Кривченко

СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ ЗОВНІШНІХ І ВНУТРІШНЬООРГАННИХ НЕРВІВ ПІДПІД'ЯЗИКОВИХ М'ЯЗІВ ШІЙ ЛЮДИНИ ТА ЇХНЯ ВНУТРІШНЬОСТОВБУРОВА БУДОВА

Дослідження проведено на 55 трупах людей юнацького, зрілого та літнього віку. Використані макромікроскопічні, гістологічні, антропометричні методи та методи статистичного аналізу. Встановлено закономірності зовнішньої і внутрішньоорганної іннервації підпід'язикових м'язів та характер їхньої внутрішньостовбурової будови. При вивченні іннервації даних м'язів встановлена індивідуальна мінливість у топографії та кількості нервових гілок, що підходять до м'язів. У м'язах нерви розподілялися за магістральною, розсипною та змішаною формами.

Ключові слова: макромікроскопія, підпід'язикові м'язи, міелоархитектоніка.

I.V. Ladnaya, Yu.V. Krivchenko

STRUCTURAL ORGANIZATION OF THE EXTRA- AND INTRAORGANIC NERVES OF THE INFRAHYOID MUSCLES OF HUMAN NECK AND THEIR INTRATRUNCAL STRUCTURE

The research was carried out on the 55 corpses of people at the juvenile, mature and old age. Macro-microscopic, anthropometric, histological and statistical methods were used. The regularities of extra- and intraorganic innervations of the infrahyoid muscles and character of their intratruncal structure were established. During studying of innervation of these muscles determined individual variability in the topography and number of the nerve branches supplying the muscles. Within muscles nerves distribute in main, scattered and mixed forms.

Key words: macromicroscopy, infrahyoid muscles, myeloarchitectonics.

Поступила 28.03.11

УДК 612.017.062:[615.849.114+616.594.171.2]

О.Н. Коляда, Н.А. Клименко

Харьковский национальный медицинский университет

ВЛИЯНИЕ ФРАКЦИОНИРОВАННОГО РЕНТГЕНОВСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ КРЫС НА МОДЕЛИ ОСТРОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО КАНДИДОЗА

В эксперименте на крысах на модели острого диссеминированного кандидоза показано депрессивное воздействие выбранного режима облучения на противоифекционную защиту: угнетение фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов, снижение клеточной активности сыворотки крови, углубление дисбаланса цитокинов.

Ключевые слова: фракционированное рентгеновское излучение, диссеминированный кандидозный сепсис, антиинфекционная резистентность.

Известно, что при воздействии ионизирующего излучения нарушения в организме касаются в первую очередь критических органов и систем, в том числе клеточного и гуморального иммунитета. В связи с этим исследование влияния ионизирующего излучения на состояние иммунной системы представляет особую важность. Известно, что разные типы клеток иммунной системы по-разному реагируют на воздействие ионизирующего излучения. Изменения экспрессии поверхностных молекул и секреции цитокинов между клетками иммунной системы сопровождаются индукцией соответствующих генов и экспрессией белков [1–4].

По данным, касающимся параметров иммунной системы при воздействии ионизирующего излучения в зависимости от дозы и особенностей влияния радиации, пришли к заключению, что в целом ответная реакция биологических объектов представляет собой сложный процесс [5].

На фоне скомпрометированной иммунологической реактивности развивается патологическое функционирование защитных систем, когда механизмы компенсации не сработали из-за определенных причин, и система, оказавшись несбалансированной, не может адекватно реагировать на чужеродное, что приводит к генерализации или хронизации процесса. Важный теоретический и практический интерес представляет вопрос об особенностях радиационно индуцированных изменений иммунологической

реактивности, которые составляют патогенетическую основу развития аутоиммунных и инфекционных процессов [6].

Можно допустить, что индукция длительного изменения иммунореактивности будет иметь определенные последствия в условиях функциональной нагрузки механизмов специфического иммунного ответа, поэтому целесообразным является изучение ряда патогенетических механизмов нарушений антиинфекционной резистентности под влиянием фракционированного рентгеновского излучения [7].

Целью нашего исследования было определение состояния антиинфекционной резистентности под влиянием фракционированного рентгеновского излучения на модели острого генерализованного кандидоза крыс линии Вистар.

Материал и методы. Опыты проведены на 114 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Фракционированное тотальное облучение самцов крыс проводили ежедневно по 0,5 Gy в течение 3 суток (суммарная доза 1,5 Gy). Инфицирование животных проводили с применением штамма *Candida albicans* ATCC 885-653 0,5 мл в концентрации $5 \cdot 10^6$ КОЕ/мл на протяжении первых суток после прекращения облучения. Животные были распределены на четыре группы: I — облученные крысы; II — инфицированные крысы; III — облученные и инфицированные крысы; IV — интактные крысы. Исследование проводили в динамике на

© О.Н. Коляда, Н.А. Клименко, 2011

1-е, 2-е, 3-и, 10-е, 17-е, 28-е сутки после облучения.

В качестве тестов использовали фагоцитарную активность перитонеальных нейтрофилов и макрофагов по отношению к *Candida albicans*: процент фагоцитирующих клеток — фагоцитарный индекс (ФИ) и количество поглощенных ими микробных частиц — фагоцитарное число (ФЧ). Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), комплементарную активность сыворотки крови (СН₅₀, гем. ед.), концентрацию цитокинов IFN-γ, IL-4, IL-10, IL-17 определяли с использованием диагностических тест-систем (ELISA kit, Biosources, San Jose, CA, USA) [8].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Bio-stat 4.0 для Windows.

Результаты и их обсуждение. После облучения крыс линии Вистар в выбранном режиме наблюдалась тенденция к снижению фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов и нейтрофилов на протяжении первых десяти суток (табл. 1). Так, минимальное количество фагоцитирующих макрофагов (ФИ мф) облученных крыс составляло на 10-е сутки (41,7±3,9) % при показателе у интактных крыс (52,8±5,1) % (p<0,01). Достоверное снижение поглощательной способности (ФЧ мф) выявлено уже на 3-и сутки, когда ФЧ мф составлял (3,9±0,3) ед., а на 10-е сутки — (3,2±0,4) ед. против (9,5±0,8) ед. у интактных крыс (p<0,01).

Отмечается статистически достоверное снижение фагоцитарной активности перитонеальных нейтрофилов: на 3-и сутки

ФИ нф составлял (53,6±4,4) %, ФЧ нф — (5,7±2,3) ед., на 10-е сутки ФИ нф — (44,7±4,1) %, ФЧ нф — (5,2±0,4) ед. К 17-м и 28-м суткам эксперимента указанные показатели восстанавливались до контрольных.

Недостаточный уровень функционирования отразился и на механизмах элиминации патогена, что проявилось в повышении уровня циркулирующих иммунных комплексов с достоверным максимумом на 3-и [(97,8±9,6) МЕ], 10-е [(95,0±4,5) МЕ] и 17-е сутки [(110,5±15,3) МЕ] относительно показателя у крыс интактной группы [(85,0±5,3) МЕ].

Колебания комплементарной активности сыворотки крови в течение всего периода наблюдений имели лишь характер тенденций и были статистически недостоверными по сравнению с данными у крыс интактной группы, за исключением показателя на 3-и сутки — (74,3±7,6) гем. ед. против (96,6±8,1) гем. ед. (p<0,01).

Как видно из данных, приведенных в табл. 1, существенных различий уровня цитокинов у облученных крыс и интактных животных на протяжении всего эксперимента отмечено не было. Исключением явилось снижение уровня IFN-γ до (10,6±6,6) пг/мл на 3-и сутки против (20,3±8) пг/мл у интактных крыс, а для IL-4 пик угнетения наблюдался на 10-е сутки — соответственно (21,1±5,9) и (35,8±4,2) пг/мл.

Представленные результаты о влиянии фракционированного тотального рентгеновского излучения свидетельствуют о признаках функциональной декомпенсации неспецифической реактивности у облученных животных. При дополнительной функцио-

Таблица 1. Влияние фракционированного тотального рентгеновского излучения на показатели иммунологической реактивности самцов крыс линии Вистар (M±m)

Показатель	Контроль	Сутки эксперимента					
		1-е	2-е	3-и	10-е	17-е	28-е
ФИ мф, %	52,8±5,1	48,6±4,2	43,2±9,6	46,8±4,5	41,7±3,9 [#]	49,3±2,3	51,9±4,7
ФЧ мф, ед.	9,5±0,8	9,1±0,7	8,3±1,2	3,9±0,3 [#]	3,2±0,4 [#]	7,7±1,3	8,5±0,9
ФИ нф, %	62,8±5,4	57,4±6,1	55,8±8,3	53,6±4,4 [#]	44,7±4,1 [#]	57,6±5,9	60,4±4,2
ФЧ нф, ед.	8,5±0,9	7,3±1,2	6,8±2,3	5,7±2,3 [*]	5,2±0,4 [#]	7,4±1,5	8,3±1,3
ЦИК, МЕ	85,0±5,3	91,3±10,1	96,2±12,6	97,8±9,6 [*]	95,0±4,5 [#]	110,5±15,3 [*]	87,2±5,4
Комплемент, гем. ед.	96,6±8,1	85,6±9,2	78,9±17,9	74,3±7,6 [#]	94,8±8,1	88,9±10,2	94,7±6,9
IFN-γ, пг/мл	20,3±8,5	18,8±6,7	16,4±7,2	10,6±6,6 [*]	16,1±5,3	19,6±5,4	23,8±7,7
IL-4, пг/мл	35,8±4,2	32,6±4,7	29,7±5,8	29,1±6,7	21,1±2,6 [#]	32,6±4,3	33,2±5,1

Примечание. Различия достоверны при сравнении с показателем группы животных, не подвергавшихся облучению: * p<0,05; # p<0,01.

нальной нагрузке, в качестве которой нами выбрана модель экспериментального диссеминированного кандидозного сепсиса, возрастает функциональный дефект антиинфекционной резистентности различной степени выраженности.

Как видно из данных, приведенных в табл. 2, в группе необлученных животных, которым моделировали генерализованный кандидозный сепсис (II группа), наблю-

поглотительной активности фагоцитов, так и их количества у необлученных крыс на фоне диссеминированной кандидозной инфекции в течение первых десяти дней. Относительная недостаточность активации фагоцитоза нейтрофилов наблюдалась у облученных и инфицированных животных (III группа) относительно аналогичных показателей у необлученных инфицированных крыс (II группа).

Таблица 2. Влияние фракционированного тотального рентгеновского излучения на модели острого

Группа крыс	Срок эксперимента, сутки	ФИ мф, %	ФЧ мф, ед.	ФИ нф, %
II (инфицированные)	1-е	69,6±7,2 [#]	11,3±2,6	69,8±3,5 [#]
	2-е	75,4±8,3 [#]	12,5±1,8 [#]	76,8±8,5 [#]
	3-и	91,2±11,1 [#]	14,8±2,3 [#]	83,4±8,1 [#]
	10-е	74,7±7,1 [#]	13,4±1,5 [#]	73,4±6,5 [#]
	17-е	57,8±6,1	15,7±1,6 [#]	69,5±6,8
	28-е	40,3±4,3 [#]	9,1±0,8	58,1±5,7
III (облученные и инфицированные)	1-е	37,4±5,6 ^{*#}	4,2±0,7 ^{*#}	61,8±7,3 [*]
	2-е	53,2±6,9 [*]	5,9±1,2 ^{*#}	70,7±6,6 ^{*#}
	3-и	57,1±7,4 [*]	6,8±1,5 ^{*#}	79,7±8,2 ^{*#}
	10-е	55,8±4,6 [*]	7,4±0,6 ^{*#}	65,4±5,6 [*]
	17-е	49,7±5,4 [*]	7,9±0,9 ^{*#}	62,2±6,4
	28-е	47,3±4,7 [*]	8,2±0,6 ^{*#}	51,4±5,5 ^{*#}
IV (интактные)		52,8±5,1	9,5±0,8	62,8±5,4

Примечание. $p < 0,05$; различия достоверны при сравнении с показателем: * инфицированных

далась резкая активация фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов по сравнению с таковой у крыс интактной группы на протяжении 17 суток эксперимента и достигла максимума для ФИ на 3-и сутки [(91,2±11,1) %], а для ФЧ — на 17-е [(15,7±1,6) ед.]. В группе облученных и инфицированных животных (III группа) наблюдалось уменьшение процента активных макрофагов с первых же суток наблюдения относительно показателя у необлученных инфицированных крыс (II группа). Еще более заметными были изменения со стороны поглотительной способности макрофагов, показатели которых были ниже показателей не только группы сравнения (II группы) — (4,2±0,7) ед. против (11,3±2,6) ед., но и группы интактных животных — (4,2±0,7) ед. против (9,5±0,8) ед.

Аналогичная динамика прослеживалась и для функциональной активности нейтрофилов: закономерное нарастание как

На фоне диссеминированного кандидозного сепсиса у необлученных инфицированных животных наблюдалось увеличение уровня циркулирующих иммунных комплексов со 2-х суток и на протяжении всего периода наблюдения. У облученных и инфицированных крыс наблюдалось статистически значимое отличие уровня циркулирующих иммунных комплексов от показателя группы сравнения с максимальными значениями на 10-е и 17-е сутки, что связано с нарушением функции элиминации со стороны фагоцитарных клеток и системы комплемента. Так, на 10-е сутки в III группе облученных и инфицированных животных уровень циркулирующих иммунных комплексов составил (154,0±7,1) МЕ, во II группе необлученных инфицированных крыс — (131,0±8,4) МЕ, а в IV группе интактных крыс — (85,0±5,3) МЕ.

Комплементарная активность сыворотки крови снижалась в обеих группах инфици-

цированных животных за счет усиленного потребления на фоне, возможно, накопления циркулирующих иммунных комплексов, а также элиминации патогена по альтернативному пути. Минимальные значения комплемента наблюдались на 10-е сутки эксперимента и составляли (39,8±2,9) гем. ед. в III группе, (58,8±4,7) гем. ед. во II группе и (96,6±8,1) гем. ед. в группе интактных крыс.

нее выраженным: на 3-и сутки содержание IL-4 составило (92,1±10,3) пг/мл, на 10-е — (57,91±3,3) пг/мл.

Таким образом, фракционированное тотальное рентгеновское облучение самцов крыс линии Вистар привело к относительной недостаточности фагоцитарной функции макрофагов и нейтрофилов, что проявилось в повышении уровня циркулирующих иммунных комплексов и усилении по-

на показатели иммунологической реактивности самцов крыс линии Вистар диссеминированного кандидоза (M±m)

ФЧ нф, ед.	ЦИК, МЕ	Комплемент, гем. ед.	IFN-γ, пг/мл	IL-4, пг/мл
10,8±1,6 [#]	88,0±9,3	91,4±8,7	95,8±25,2 [#]	90,5±10,5 [#]
13,3±1,8 [#]	97,0±8,8 [#]	74,3±7,8 [#]	176,4±91,7 [#]	99,1±12,2 [#]
14,1±1,7 [#]	110,0±10,5 [#]	62,6±6,9 [#]	426,2±212,8 [#]	148,3±16,4 [#]
12,4±1,4 [#]	131,0±8,4 [#]	58,8±4,7 [#]	181,7±48,9 [#]	102,1±2,5 [#]
9,2±1,1	142,0±13,2 [#]	68,7±7,8 [#]	23,8±16,4	88,4±3,6 [#]
8,8±0,7	105,0±9,4 [#]	89,4±9,4	7,5±4,5 [#]	62,3±6,6 [#]
9,8±1,2	105,0±9,8* [#]	78,1±8,1* [#]	47,7±19,7* [#]	51,4±14,5* [#]
10,1±1,0* [#]	129,0±11,6* [#]	63,5±6,6* [#]	78,7±49,6* [#]	85,6±6,4* [#]
11,4±1,3* [#]	145,0±14,9* [#]	54,4±5,4* [#]	99,5±24,9* [#]	92,1±10,3* [#]
7,2±0,7* [#]	154,0±7,1* [#]	39,8±2,9* [#]	116,6±30,9* [#]	57,9±3,3* [#]
10,4±0,9* [#]	166,0±15,7* [#]	48,5±5,6* [#]	85,6±23,9* [#]	82,7±2,5* [#]
9,3±0,5	149,0±16,9* [#]	69,7±7,7* [#]	63,8±26,3* [#]	79,3±7,1* [#]
8,5±0,9	85,0±5,3	96,6±8,1	20,3±8,5	35,8±4,2

животных, не подвергавшихся облучению (II группы); [#] интактных крыс (IV группы).

При исследовании уровней цитокинов IFN-γ и IL-4 (табл. 2) были определены различия в процессах индукции Th-эфекторных механизмов в формировании специфического иммунного ответа у крыс различных групп. Если у необлученных животных на фоне кандидозного сепсиса уровень IFN-γ прогрессивно увеличивался на протяжении первой недели с максимальными значениями на 3-и сутки (426,2±212,8) пг/мл, на 10-е — (181,7±48,9) пг/мл, то у облученных крыс увеличение уровня IFN-γ было менее выраженным — соответственно (99,5±24,9) и (116,6±30,9) пг/мл.

Что касается динамики уровня IL-4, то у необлученных животных на фоне кандидозного сепсиса данный показатель также прогрессивно увеличивался на протяжении первой недели с максимальными значениями на 3-и сутки — (148,3±16,4) пг/мл, на 10-е — (102,1±2,5) пг/мл. В группе облученных крыс увеличение уровня IL-4 было ме-

требления комплемента в данный период наблюдений. На фоне инфекционного процесса функциональная декомпенсация неспецифической реактивности у облученных крыс нарастала, что усугубило имеющийся дисбаланс в цитокиновом соотношении IFN-γ/IL-4, и может привести к негативным последствиям — диссеминации процесса и усугублению клинической картины.

Выводы

1. Фракционированное тотальное облучение самцов крыс линии Вистар привело к угнетению фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов, повышению уровней циркулирующих иммунных комплексов и снижению комплементарной активности сыворотки крови.

2. У необлученных животных на фоне кандидозного сепсиса концентрации цитокинов IL-4 и IFN-γ прогрессивно нарастали на протяжении первой недели. В группе облученных крыс их повышение было менее

выраженным, что, вероятно, указывает на депрессивное воздействие выбранного режима облучения на противоионфекционную защиту.

3. У облученных и инфицированных крыс наблюдались гораздо более высокие уровни циркулирующих иммунных комплексов, чем у необлученных животных, что связано с нарушением функции элиминации со стороны фагоцитарных клеток и системы комплемента.

Список литературы

1. Augmentation of innate immunity by low-dose irradiation / H. Ren, J. Shen, C. Tomiyama-Miyaji [et al.] // Cell. Immunol. — 2006. — V. 244, № 1. — P. 50–56.
2. Kojima S. Induction of glutathione and activation of immune functions by low-dose, whole-body irradiation with gamma-rays / S. Kojima // Yakugaku Zasshi. — 2006. — V. 126, № 10. — P. 849–857.
3. Inhibition of the iNOS pathway in inflammatory macrophages by low-dose X-irradiation in vitro / G. Hildebrandt, G. Loppnow, J. Jahns [et al.] // Strahlentherapie und Onkologie. — 2003. — V. 179, № 3. — P. 158–166.
4. Gamma-ray irradiation impairs dendritic cell migration to CCL19 by down-regulation of CCR7 and induction of cell apoptosis / Cong Liu, Jin Lin, Luqian Zhao [et al.] // Internat. J. Biological Sciences. — 2011. — V. 7 (2). — P. 168–179.
5. Shu-Zheng Liu. Nonlinear dose-response relationship in the immune system following exposure to ionizing radiation: mechanisms and implications / Shu-Zheng Liu // Nonlinearity in Biology, Toxicology, and Medicine. — 2003. — V. 1, № 1. — P. 71–92.
6. Radiobiological mechanisms in inflammatory diseases of low-dose radiation therapy / F. Radel, L. Keilholz, M. Herrmann [et al.] // Int. J. Radiat. Biol. — 2007. — V. 83, № 6. — P. 357–366.
7. Balancing inflammation and tolerance in vivo through dendritic cells by the commensal *Candida albicans* / P. Bonifazi, T. Zelante, C. D'Angelo [et al.] // Mucosal. Immunol. — 2009. — V. 2, № 4. — P. 362–374.
8. Караулов А. В. Клиническая иммунология / А. В. Караулов. — М. : Мед. информ. агентство, 1999. — 650 с.

О.М. Коляда, М.О. Клименко

ВПЛИВ ФРАКЦІОНОВАНОГО РЕНТГЕНІВСЬКОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА ПОКАЗНИКИ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ ЩУРІВ НА МОДЕЛІ ГОСТРОГО ДИСЕМІНОВАНОГО КАНДИДОЗУ

В експерименті на щурах на моделі гострого дисемінованого кандидозу показано депресивний вплив обраного режиму опромінення на антиінфекційний захист: пригнічення фагоцитарної активності макрофагів і нейтрофілів, збільшення рівня циркулюючих імунних комплексів, зниження комплементарної активності сироватки крові, поглиблення дисбалансу цитокінів.

Ключові слова: фракціоноване рентгенівське випромінювання, дисемінований кандидозний сепсис, антиінфекційна резистентність.

О. N. Kolyada, N. A. Klimenko

INFLUENCE OF FRACTIONATED X-RAY RADIATION ON INDICATORS OF IMMUNE RESISTANCE OF THE RATS ON MODEL OF ACUTE DISSEMINATED CANDIDOSIS

In the experiment on rats on the model of acute disseminated *Candida* infection it has been shown the depressive effects of radiation on the anti-infectious defense: inhibition of phagocytic activity of macrophages and neutrophils, increased of circulating immune complexes level, decreased of complement activity of blood serum, a deepening of cytokines imbalance.

Key words: fractionated X-ray radiation, disseminated *Candida* infection, anti-infectious resistance.

Поступила 14.10.11

УДК 616-091.18-008.9:661.177

*О.В. Сіренко**Харківська медична академія післядипломної освіти*

ВПЛИВ СКЛАДНИХ ОРГАНІЧНИХ СУМІШЕЙ НА РІВЕНЬ РЕГУЛЯТОРНИХ ЦИТОКІНІВ ТА ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОГО І ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ БІЛИХ ЩУРІВ

Встановлено, що субтоксичні дози складних органічних сумішей на основі поліолів за умов підгострого експерименту пригнічують фагоцитарну активність гранулоцитів білих щурів і мишей, негативно впливають на стан імунної системи, що проявлялося зменшенням пулу як Т-, так і В-лімфоцитів та їх популяцій, викликають дисбаланс регуляторних міжклітинних взаємодій унаслідок зменшення рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8 і TNF- α і імуноглобулінів у сироватці крові щурів, що свідчить про порушення регуляторних механізмів формування імунної складової адаптації до навантаження органічними хімічними речовинами.

Ключові слова: цитокіни, клітинний і гуморальний імунітет, медіаторна регуляція.

Сьогодні в побуті та промисловості використовується багато хімічних речовин, деякі з яких негативно впливають на здоров'я людини навіть при надходженні в організм у незначних дозах, що може бути зумовлено виснаженням імунної системи, яка першою реагує на багатофакторні шкідливі чинники навколишнього середовища [1, 2]. Відомо, що порушення нейроімунної взаємодії є пусковим механізмом виникнення дисфункції імунної системи внаслідок зворотного зв'язку між нервовою та стимульованою імунною системами за умов навантаження хімічними сполуками [2]. Наявність у клітинах головного мозку рецепторів до великої кількості імуномодуючих біорегуляторів — цитокінів, які синтезуються як нейронами, так і імунокомпетентними клітинами, зумовлює взаємодію нервової та імунної систем, наприклад, встановлено єдність сфінгомієлінового шляху трансдукції сигналу ІЛ-1 для клітин нервової та імунної систем, а зміни інтенсивності цього сигналу відображають наявність і ступінь порушень гомеостазу організму [3].

Відомо, що ІЛ-6 є одним з регуляторів ліпідного та білкового обміну, він активує вивільнення ліпідів і глюкози в клітинах печінки та жирової тканини шляхом безпосереднього впливу цитокіну на внутрішньоклітинні ензими [4]. Біологічна роль ІЛ-6 — індукція відновлювальних механізмів,

до яких належать імунний захист, гальмування запальної реакції шляхом пригнічення синтезу фактора некрозу пухлин- α (TNF- α), стимуляція диференціювання Т- і В-лімфоцитів, проліферативних процесів у кістковому мозку. Зниження рівня даного цитокіну призводить до розвитку таких поширених хвороб сучасності, як цукровий діабет другого типу, ожиріння, атеросклероз, при цьому деякі патологічні стани (запалення, травма, інтоксикація різного генезу) стимулюють синтез ІЛ-6 активованими макрофагами, моноцитами та клітинами ендотелію [5].

Встановлено, що механізми індукованої клітинної цитотоксичності полягають у клональній експансії Т-індукторів цитотоксичних лімфоцитів шляхом презентації їм антигену і виділення ІЛ-1, після чого Т-індуктори починають виділяти ІЛ-2 та ІЛ-6, під впливом антигену на поверхні макрофага та даних інтерлейкінів попередники цитотоксичних лімфоцитів активуються, проліферують та диференціюють в ефектори цитотоксичності [6]. Автори відмічають, що провідним механізмом виникнення вторинного імунодефіциту при дії ксенобіотиків є пошкодження імунної системи у вигляді її виснаження, наприклад, хімічна імунодепресія внаслідок вживання фармацевтичних препаратів.

Оцінювання стану клітинного і гуморального імунітету і медіаторів нейроімун-

© О.В. Сіренко, 2011

них взаємодій (інтерлейкінів) важливе для визначення впливу ксенобіотиків на ліганд-рецепторні сигнальні механізми й уточнення стану гомеостазу організму за умов навантаження хімічними речовинами. Імунна система відіграє провідну роль у процесах своєчасного та адекватного формування реакцій адаптації до впливу хімічних патогенів. У зв'язку з цим метою роботи було дослідження стану клітинної та гуморальної ланок імунітету і динаміки регуляторних цитокінів у сироватці крові білих щурів, які отримували субтоксичні дози нових складних органічних сумішей на основі поліолів, що широко використовуються в народному господарстві.

Матеріал і методи. Підгострий експеримент тривалістю 60 діб проведено на 84 щурах популяції Вістар (самці і самиці) і 48 мишах гібридної лінії (СВА×С57ВL)×F1; BALB/С; СВА/Лас), які щоденно отримували внутрішньошлунково 1/100 DL₅₀ охолоджувальної рідини 40 (ОР-40) і охолоджувальної рідини 65 (ОР-65), що дорівнює 0,184 та 0,191 г/кг маси тіла відповідно. Контрольна група складалася з 12 інтактних щурів, які отримували по 2 мл водопровідної води. Дослідження виконували відповідно до загальних етичних вимог до експериментів, що проводять на тваринах [7]. Медіаторну функцію цитокінів оцінювали за допомогою

твердофазного імуноферментного аналізатора та діагностичної тест-системи фірми «Протеїновий контур» (СПб., Росія). Визначали вміст інтерлейкінів (ІЛ-1β, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8) і TNF-α. Регуляторний цитокін ІЛ-8 досліджували методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням тест-системи фірми «Diacclone» (Франція). Стан імунної системи оцінювали з використанням наборів моноклональних антитіл (CD3, CD4, CD8, CD19) методом імунофлюоресценції. Вміст ІgЕ, ІgD, ІgА, ІgМ, ІgG у сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізатора за інструкцією до приладу. Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програми Statistica 4.5, результати визначали у вигляді середніх арифметичних та їхніх стандартних похибок, вірогідність різниці між величинами, що порівнювали, визначали за t-критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Встановлено посилення фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів як щурів, так і мишей на 10-ту добу експерименту та зниження — на 60-ту, що може непрямо свідчити про зміну фази адаптивного напруження клітинної ланки імунітету на її виснаження. Дані щодо динаміки показників гуморальної ланки імунітету та цитокінів наприкінці експерименту наведені в таблиці.

Вплив 1/100 DL₅₀ охолоджувальних рідин на показники регуляторних цитокінів, клітинного і гуморального імунітету у сироватці і цільній крові білих щурів, (M±m) пкг/мл

Показник	Контроль	ОР-40	ОР-65
TNF-α	121,3±6,3	81,3±4,9*	77,9±5,3*
ІЛ-1β	49,3±2,5	20,9±1,3*	25,4±2,2*
ІЛ-2	63,7±4,7	32,6±1,9*	41,5±3,1*
ІЛ-4	45,2±2,7	28,6±1,7*	30,9±1,8*
ІЛ-6	36,2±1,7	20,9±1,4*	18,5±1,3*
ІЛ-8	46,5±2,1	22,4±1,8*	25,3±2,2*
IgA	55,3±2,8	30,3±2,4*	36,5±2,5*
IgM	43,1±1,8	29,8±1,9*	31,1±1,5*
IgG	57,8±2,9	33,2±1,8*	42,2±2,6*
IgE	23,8±1,5	15,7±1,3*	13,5±1,2*
IgD	23,3±1,5	11,6±1,3*	16,1±1,7*
Т-лімфоцити (CD3)	895,0±13,1	612,3±9,6*	583,7±14,1*
Т-хелпери (CD4)	365,9±8,4	237,5±8,4*	271,7±7,8*
Т-супресори (CD8)	325,7±9,3	226,3±7,2*	198,2±6,4*
В-лімфоцити (CD19)	258,4±8,2	246,2±9,3	235,7±8,1*

* p<0,05; різниця показників при порівнянні з контролем достовірна.

В усіх випадках встановлено тенденцію до зниження рівнів регуляторних цитокінів, Т-лімфоцитів і показників гуморального імунітету у сироватці крові щурів. Різні цитокіни можуть діяти як синергісти або антагоністи, стимулювати або пригнічувати міжклітинні взаємозв'язки, змінювати функціональну активність імунної системи [5]. Зменшення пулу як Т-, так і В-лімфоцитів, імуноглобулінів усіх класів співвідноситься зі зниженням рівнів ІЛ-2, ІЛ-4 і ІЛ-6, які є позитивними регуляторами проліферації та диференціації імунокомпетентних клітин. Уведення субтоксичних доз охолоджувальних рідин призводило до зменшення вмісту ІЛ-1 β , TNF- α , ІЛ-6, ІЛ-2 і ІЛ-8 у сироватці крові щурів, що може бути наслідком інгібіції міжклітинних медіаторних зв'язків і гальмування цитокінсинтетичної функції мононуклеарів (моноцитів, макрофагів).

Цитокіни, які досліджували в експерименті, належать до позитивних регуляторів гемопоезу, що стимулюють відповідні ростки кровотворення [8]. Зменшення концентрації цитокінів узгоджується з визначеним зниженням вмісту Т-лімфоцитів у крові щурів. Так, від рівнів TNF- α , який є негативним регулятором гемопоезу, та ІЛ-4, що належить до антагоністів негативних регуляторів, залежить активність продукції Т-хелперів, показники яких у крові експериментальних тварин були вірогідно нижчими, ніж у контрольній групі. Інгібіція цитотоксичної активності непрямо підтверджувалася також зменшенням рівнів Т-супресорів, які активуються ІЛ-6 та ІЛ-8. Зниження концентрації саме цих інтерлейкінів, що є активаторами більшості імунних реакцій, може зумовлювати пригнічення як клітинної, так і гуморальної ланок імунної системи експериментальних тварин. Зменшення вмісту ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-2 і TNF- α в сироватці крові щурів опосередковано дозволяє припустити гальмування активності великих гранулярних лімфоцитів і Т-кілерів, які відіграють провідну цитотоксичну роль в організмі та безпосередньо руйнують чужинні, інфіковані та пухлинні клітини [8, 9].

Зареєстроване зниження концентрації імуноглобулінів усіх класів може бути наслідком порушення складними органічними сумішами проліферації і функціональної активності В-лімфоцитів. Відомо, що рівні імуноглобулінів, особливо класу G, є ко-

ректним показником адаптивних здатностей організму, а зниження їх вмісту в сироватці крові корелює з іншими проявами дезадаптації, наприклад, виникненням хронічних захворювань [8, 10]. Імуноглобуліни синтезуються у відповідь на надходження в організм чужорідного чинника та беруть участь у його нейтралізації, отже, зниження їх рівнів у сироватці крові щурів безпосередньо свідчить про порушення антитілозалежної клітинної цитотоксичності та виснаження функціональної активності В-лімфоцитів і плазмоцитів.

Таким чином, вплив складних органічних сумішей призводив до інгібіції проліферативної та функціональної активності обох ланцюгів імунної системи, порушував міжклітинну медіаторну взаємодію, що зумовлює зниження адаптивних можливостей імунітету. Через експериментально встановлене пригнічення клітинної та гуморальної ланок імунної системи і суттєве зменшення концентрації цитокінів у сироватці крові щурів ми припускаємо здатність субтоксичних доз ОР-40 і ОР-65 негативно впливати також на проліферацію і диференціацію клітин інших кровотворних ростків.

Висновки

1. Уведення 1/100 DL₅₀ охолоджувальної рідини 40 і охолоджувальної рідини 65 експериментальним тваринам призводить до пригнічення проліферації та диференціації Т-лімфоцитів та їх популяцій, що негативно впливає на клітинну складову адаптивного імунітету.

2. Зниження концентрації імуноглобулінів усіх класів у сироватці крові та В-лімфоцитів у крові щурів під впливом 1/100 DL₅₀ органічних сумішей свідчить про інгібіцію антитілопродукуючої функції гуморальної ланки імунітету.

3. Уведення субтоксичних доз охолоджувальних рідин призводить до зменшення рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8 і TNF- α в сироватці крові щурів, що свідчить про порушення медіаторного міжклітинного зв'язку та регуляторних механізмів формування імунної складової адаптації до навантаження ксенобіотиками.

Дослідження впливу нових складних органічних сумішей на стан нервової системи є перспективою подальшого пошуку механізмів адаптації та порушень гомеостазу за умов дії агресивних хімічних речовин.

Список літератури

1. Дослідження імунотоксичної дії потенційно небезпечних хімічних речовин при їх гігієнічній регламентації : метод. рекомендації / Ін-т екологієни і токсикології ім. Л. І. Медведя МОЗ України // Зб. нормативних документів з охорони здоров'я. — 2003. — № 8 (31). — С. 149–168.
2. Болтіна І. В. Використання методу культивування лімфоцитів периферичної крові людини *in vitro* для вивчення токсичних ефектів об'єктів навколишнього середовища / І. В. Болтіна // Проблеми діагностики, профілактики та лікування екзогенних та ендогенних інтоксикацій : наук.-практ. конф., м. Чернівці, 13–14 жовтня 2009 р. : матеріали конф. — Чернівці, 2009. — С. 110.
3. Дем'янов А. В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А. В. Дем'янов, А. Ю. Котов, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2003. — № 2 (3). — С. 20–35.
4. Імунна система та адаптаційні механізми в захисті організму людини від агресивних екологічних факторів навколишнього середовища / Е. М. Солошенко, Ю. Д. Войчук, І. О. Ключкова, Л. М. Потапова // Сучасні проблеми медичної науки та освіти. — 2004. — № 3. — С. 60–63.
5. Шварц В. Регуляция метаболических процессов интерлейкином-6 / В. Шварц // Цитокины и воспаление. — 2009. — Т. 8, № 3. — С. 3–10.
6. Физиология иммунной системы и экология / В. А. Черешнев, Н. Н. Кеворкян, Б. А. Бахметьев [и др.] // Иммунология. — 2001. — № 3. — С. 12–16.
7. Руднева Е. Хельсинская декларация этических принципов: версия 2008 г. / Е. Руднева // Український медичний часопис. — 2009. — № 1 (69), ч. I/II. — С. 107–112.
8. Human intestinal epithelial cells secrete interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-8 but not interleukin-1 or interleukin-6 / R. Daig, G. Pogler, E. Aschenbrenner [et al.] // Amer. J. Gastroenterol., Gut. — 2000. — V. 46 (3). — P. 350–358.
9. Багмут І. Ю. Вплив поліоксипропіленполіолу М. М. 500 на клітинний і гуморальний імунітет у підгострому догляді / І. Ю. Багмут // Одеський медичний журнал. — 2010. — № 1 (117). — С. 16–19.
10. Arginine metabolic pathways determine its therapeutic benefit in experimental heatstroke: role of Th1/Th2 cytokine balance / S. Chatterjee, S. Premachandran, R. S. Bagewadkar [et al.] // Nitric Oxide. — 2006. — V. 15. — P. 408–416.

Е.В. Сиренко

ВЛИЯНИЕ СЛОЖНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СМЕСЕЙ НА УРОВЕНЬ РЕГУЛЯТОРНЫХ ЦИТОКИНОВ И ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА БЕЛЫХ КРЫС

Установлено, что субтоксические дозы сложных органических смесей на основе полиолов в условиях подострого эксперимента угнетают фагоцитарную активность гранулоцитов белых мышей и крыс, негативно влияют на состояние иммунной системы, что проявлялось уменьшением пула как Т-, так и В-лимфоцитов и их популяций, вызывают дисбаланс регуляторных межклеточных взаимодействий в результате уменьшения концентрации IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 и TNF- α и иммуноглобулинов в сыворотке крови крыс, что свидетельствует о нарушении регуляторных механизмов формирования иммунной составляющей адаптации к нагрузке органическими химическими веществами.

Ключевые слова: цитокины, клеточный и гуморальный иммунитет, медиаторная регуляция.

Е.V. Sirenko

INFLUENCE OF DIFFICULT ORGANIC MIXTURES ON REGULATOR CITOKINES LEVEL AND INDEXES OF CELLULAR AND GUMORAL IMMUNITY OF WHITE RATS

It is determined, that the subtoxic doses of difficult organic mixtures based on poliols in the conditions of subsharp experiment oppress fagocitation activity of granulocytes of white mice and rats, negatively influence on the immune system, that showed up diminishing of pool T-, so B-limphocytes and their populations, does cause the disbalance of regulatory intercellular co-operations as a result of diminishing of concentration IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 and TNF- α and immunoproteins in the blood serum of rats, that testifies to violation of regulatory mechanisms of forming of immune making adaptation to loading organic chemical matters.

Key words: citokines, cellular and gumoral immunity, mediator regulation.

Поступила 26.09.11

УДК 612.143:612.018

*Е.Л. Торянік, А.І. Березнякова**Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

СТАН ГОРМОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ У САМИЦЬ ЩУРІВ НА ТЛІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Визначали гормональний стан самиць щурів з артеріальною гіпертензією. За допомогою імуноферментного аналізу вивчали показники естрадіолу, тестостерону, прогестерону, пролактину, кортизолу, лютеїнізуючого і фолікулоstimулюючого гормонів. Визначено, що через артеріальну гіпертензію знижується вміст гормонів, які беруть участь у регуляції репродуктивної функції.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, гормональний стан, репродуктивна функція.

Висока специфічність і чутливість, інформативність і широка доступність [1, 2] зробили гормонодіагностику одним з найважливіших методів обстеження при фактично різноманітних захворюваннях нейроендокринної системи. Визначення гормонального статусу має важливе значення і для оцінки функціонального стану репродуктивної системи організму. Існують роботи, які свідчать про вплив екстрагенітальної ендокринної патології (цукровий діабет, ожиріння, захворювання щитовидної залози та ін.) на процес гестації та перебіг вагітності [3–5]. Експериментальних досліджень про зміни гормональної активності у самиць щурів на тлі артеріальної гіпертензії в доступній літературі ми не знайшли.

У зв'язку з цим метою нашого дослідження було вивчення гормонального статусу самиць щурів з артеріальною гіпертензією.

Матеріал і методи. Експерименти проведені на двох групах самиць щурів масою 200–220 г. Перша група — самиці щурів лінії Вістар, які є найбільш придатним видом тварин, тому що мали тип плаценти (гемохоріальний), малий термін вагітності (21–22 доби), статеве дозрівання (40–45 діб) і естральний цикл (4–5 діб), подібні до таких у людини [2–4]. Друга група — SHR-самиці щурів з генетично детермінованою артеріальною гіпертензією, яких отримували з розплідника лабораторних тварин «Біомодельсервіс» (м. Київ).

Рівень гормонів: естрадіолу (Е2), тестостерону, прогестерону, пролактину, кортизолу, лютеїнізуючого (ЛГ) і фолікулоstimу-

люючого (ФСГ) гормонів — у сироватці периферичної крові визначали імуноферментним методом на імуноферментному аналізаторі (Stat Fax 2003) за допомогою стандартних комерційних імуноферментних наборів: «DRG» (USA), «Стероид ИФА-тестостерон», «Стероид ИФА-прогестерон», «Стероид ИФА-кортизол», «Пролактин-ИФА», «Лютеинизирующий гормон — ИФА» («Гонадотропин ИФА-ЛГ»), «Фолликулоstimулирующий гормон — ИФА» («Гонадотропин ИФА-ФСГ») фірми «Алкор Био» (Росія).

Рівні гормонів визначали на стадії *estrus*, яка відповідає періоду овуляції у людини, що дає уявлення про створення належного гормонального тла та здатність організму до запліднення і виношування плоду [6, 7].

Усі втручання та умертвіння тварин проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів і інших наукових цілей» (Страсбург, 18.03.86, зі змінами, внесеними у 1998 р.) та ухвали Першого Національного конгресу з біоетики (Київ, 2001).

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакета статистичного аналізу електронних таблиць Excel. Розраховували середні показники та стандартну похибку (S_x). Вірогідність різниць поміж середніми визначали за t-критерієм Стьюдента [8].

Результати та їх обговорення. В ході дослідження встановлено, що у SHR-самиць

© Е.Л. Торянік, А.І. Березнякова, 2011

щурів уповільнюється процес забезпечення циклічних змін в організмі (разом з ФСГ і ЛГ), таблиця. Даний факт можна пояснити

Вміст гормонів у сироватці крові самиць щурів з артеріальною гіпертензією, які беруть участь у регуляції репродуктивної функції ($X \pm S_x$)

Показник	Щури лінії Вістар	SHR-щури
Естрадіол, нмоль/л	0,32±0,01	0,38±0,02*
Тестостерон, нмоль/л	5,77±0,15	4,58±0,17*
Прогестерон, нмоль/л	115,06±7,37	93,90±4,48*
Пролактин, мМЕ/мл	47,6±1,8	40,6±1,5*
ЛГ, мМЕ/мл	0,43±0,03	0,34±0,02*
ФСГ, мМЕ/мл	0,050±0,003	0,042±0,001*
Кортизол, нмоль/л	83,10±1,12	78,00±1,91*

Примітки: 1. * $p < 0,05$; різниця достовірна при порівнянні з контролем.

2. $n=10$.

тим, що естрогени не тільки регулюють процеси вагітності, а й стимулюють судинний тонус, процеси ангиогенезу та беруть участь у метаболізмі протеїнів і ліпідів [5, 9]. На цьому ж тлі погіршується регуляція обміну сполук. Так, рівень кортизолу в контроль-

ній групі самиць щурів лінії Вістар дорівнював ($83,10 \pm 1,12$) нмоль/л, у SHR-самиць щурів — ($78,00 \pm 1,91$) нмоль/л.

Крім того, спостерігали зменшення рівня ФСГ і ЛГ, які призводять до неадекватного стероїдогенезу, зниження рівня статевих гормонів у крові або змін співвідношення естроген-прогестеронових рецепторів на користь рецепторів естрогену [10, 11].

При достатній продукції гормонів може зберігатись морфологічна відсталість та неповноцінність одного з важливих ланцюгів репродуктивної системи — ендометрія. Для дії гормонів важливим є не тільки їхній рівень, а й збереження рецепторного апарату та всіх можливих шляхів реалізації гормонального ефекту. Даний факт, до речі, пояснює, чому лікування прогестероном вагітних пацієнток не завжди ефективно [12–15].

Існують роботи [5, 16], в яких підкреслюється, що депресія статевих гормонів, яку ми спостерігали у самиць щурів з артеріальною гіпертензією, може бути зумовлена не стільки порушеннями в ендокринній системі матері, скільки тим, що плідне яйце не стимулює материнський організм до належної продукції гормонів.

Висновок

Через артеріальну гіпертензію у SHR-самиць щурів знижується вміст гормонів, які беруть участь у регуляції репродуктивної функції.

Список літератури

1. Гормонодиагностика патологии репродуктивной системы : руководство для врачей / [Зяблицев С. В., Синяченко О. В., Бочарова Е. А., Чернобривцев П. А.]. — Донецк : Каштан, 2010. — 375 с.
2. *Гуменюк Е. Т.* Акушерство: физиология беременности : учеб. пособие / Е. Т. Гуменюк, О. К. Погодин, Т. А. Власова. — Петрозаводск : ИнтелТек, 2004. — 170 с.
3. Введение в клиническую морфологию плаценты человека / [Степанов С. А., Исакова М. И., Миронов В. А. и др.]. — Саратов, 1991. — 168 с.
4. *Запорожан В. Н.* Эмбриология, тератология и основы репродуктологии человека / В. Н. Запорожан, В. К. Напханюк, Е. Л. Холодкова. — Одесса : Одес. гос. мед. ун-т, 2000. — 378 с.
5. Особенности экспрессии прогестероновых рецепторов у женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре на фоне лечения утроежестаном [Электронный ресурс] / А. Г. Хомасуридзе, Н. В. Ражамашвили, Л. Н. Надаршишвили, Г. М. Буркадзе // Проблемы репродукции. — 2006. — № 4. — Режим доступа к журн. : <http://www.mediasphera.ru/journals/reproduction/2006/4/>.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / [за ред. О. В. Стефанова]. — К., 2001. — 528 с.
7. *Кеттайл В. М.* Патопфизиология эндокринной системы / В. М. Кеттайл, Р. А. Арки ; пер. с англ. — СПб.-М. : Невский диалект — Изд-во БИНОМ, 2001. — 336 с.
8. *Лапач С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К. : МОРИОН, 2000. — 320 с.
9. *Самородина Л. А.* Невынашивание беременности: иммунологические и гормональные аспекты / Л. А. Самородина, Т. Л. Корманова // Журнал акушерства и женских болезней. — 2002. — Т. 51, № 2. — С. 28–32.
10. Эндокринное бесплодие у женщин / [Назаренко Т. А., Дуринян Э. Р., Чечурова Т. Н. и др.]; под ред. В. И. Кулакова. — [2-е изд.; доп. и пер.]. — М. : РАМН, 2005. — 84 с.

11. Liu T. C. 17-beta-estradiol potentiates luteinizing hormone glycosylation and release induced by veratridine, diacylglycerol, and phospholipase C in rat anterior pituitary cells / T. C. Liu, G. L. Jakson // *Neuroendocrinology*. — 2010. — V. 51, № 6. — P. 642–648.

12. Романенко Т. Г. Прегравидаарная подготовка и профилактика репродуктивных потерь у женщин с привычным невынашиванием / Т. Г. Романенко // *Здоровье женщины*. — 2009. — № 7 (43). — С. 90–93.

13. Саидова Р. А. Основные принципы гормональной коррекции эндокринных нарушений при невынашивании беременности в первом триместре / Р. А. Саидова, Ю. И. Семенова, А. Д. Макацария. — М., 2004. — 28 с.

14. Сидельников В. М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / В. М. Сидельникова. — М. : МЕДпресс-информ, 2007. — 352 с.

15. Haas D. M. Progestogen for preventing miscarriage / D. M. Haas, P. S. Ramsey // *Cochrane database of Systematic Reviews*. — 2008. — Issue 2, Art. No.: CD 003511. DOI: 10.1002/14651858.CD003511.pub. 2.

16. Ранние сроки беременности / [под ред. проф. В. Е. Радзинского и А. А. Оразмурадова]. — М. : StatusPraesens, 2005. — 448 с.

Э.Л. Торяник, А.И. Березнякова

СОСТОЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ У САМОК КРЫС НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Определяли гормональное состояние самок крыс с артериальной гипертензией. С помощью иммуноферментного анализа изучены показатели эстрадиола, тестостерона, прогестерона, пролактина, кортизола, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона. Определено, что вследствие артериальной гипертензии снижается содержание гормонов, участвующих в регуляции репродуктивной функции.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гормональная активность, репродуктивная функция.

E.L. Toryanik, A.I. Bereznyakova

STATE OF HORMONAL ACTIVITY IN FEMALE RATS ON A BACKGROUND HYPERTENSION

The hormonal status of female rats with hypertension are determined. Using the immunoferrmental analyses were studied levels of estradiol, testosterone, progesterone, prolactin, cortisol, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone. It is determined, that the level of hormones involved in the regulation of reproductive function are lowered because of hypertension.

Key words: hypertension, hormonal activity, reproductive function.

Поступила 30.06.11

УДК 615.214.22+615.22]:615.015.4

Э.В. Карнаух

Харьковский национальный медицинский университет

**ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКОЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ
ДЕЙСТВИЕ ПИРАЦЕТАМА
В УСЛОВИЯХ ПОТЕНЦИРОВАННОЙ ЭМОЦИОНАЛЬНЫМ СТРЕССОМ
МОДЕЛЬНОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА
ПО ДАННЫМ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ**

Изучено нормализующее влияние пирацетама на биоэлектрическую активность сердца в условиях модельной ишемии миокарда, потенцированной эмоциональным стрессом, как проявление противоишемического кардиопротекторного действия препарата.

Ключевые слова: *пирацетам, ишемия миокарда, эмоциональный стресс, электрокардиография.*

У больных кардиологического профиля всегда имеет место взаимоотношающее сочетанное влияние кардиоваскулярной патологии и психоэмоционального стресса. Данное обстоятельство патогенетически формирует «порочный круг», разорвать который способны только препараты с кардиопротекторными свойствами, одновременно устраняющие и стрессорный компонент.

В связи с этим целью исследования было изучение влияния пирацетама на коронарный резерв сердца в условиях экспериментальной модели ишемии миокарда, потенцированной эмоциональным стрессом.

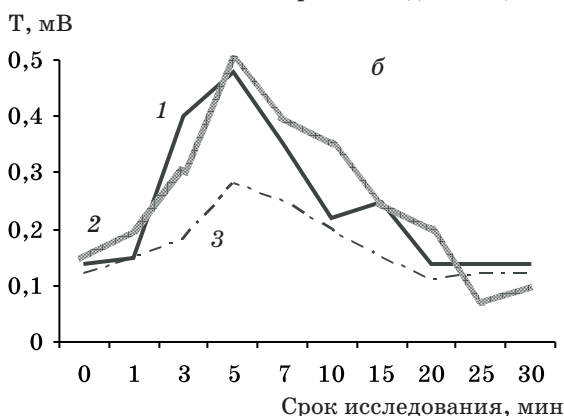
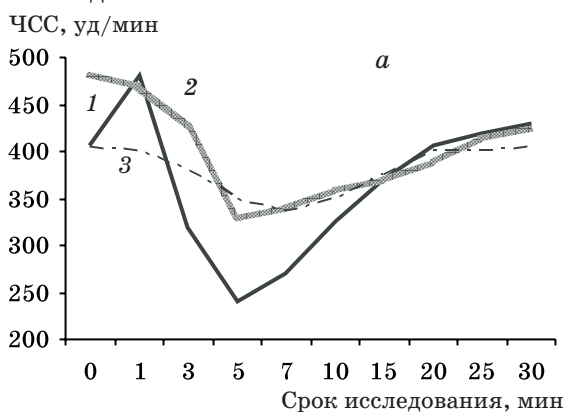
Материал и методы. Опыты проведены на половозрелых крысах линии Вистар обоего пола. Содержание и использование в экспериментах животных соответствовало требованиям «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Strasbourg, 18.03.86) [1, 2]. Согласно условиям опытов экспериментальные животные были разделены на четыре группы по 6 особей в каждой: интактные крысы (контроль); крысы, у которых моделировали ишемию миокарда без стрессового фона; крысы, у которых воспроизводили ишемию миокарда сразу после окончания стрессирования (ишемическая модель, потенцированная эмоциональным стрессом); крысы, у которых моделировали ишемию на фоне стресса с предварительным введе-

нием (за 1–1,5 часа до исследования) стресс-протектора из группы ноотропов — пирацетама (200 мг/кг подкожно) [3]. Для моделирования острого эмоционального стресса была использована предложенная Ф.П. Ведяевым реалистическая модель нейрогенного стресса «конфликт афферентных раздражений» [4]. Для воспроизведения обратной ишемии миокарда у крыс выбрана модель коронарораспазма путем внутрибрюшинного введения ампульного раствора питуитрина (5 ЕД в 1 мл) из расчета 10 ЕД/кг — питуитриновый коронарораспasm [1]. Биоэлектрическую активность миокарда крыс регистрировали в динамике на электрокардиографе «Салют» во II стандартном отведении с использованием игольчатых электродов, скорость лентопротяжки — 50 мм/с, калибровочный импульс 10 мм = 1 мВ [1, 5]. Первичный цифровой материал обрабатывали общепринятыми в медико-биологических исследованиях методом вариационной статистики. Для оценки достоверности полученных результатов (p) использовали t -критерий Стьюдента, наблюдаемые изменения расценивали как статистически достоверные при $p < 0,05$.

Результаты исследований. Введение питуитрина вызывает экспериментальную ишемию миокарда у крыс, наиболее выраженные изменения по данным ЭКГ отмечаются на 5–7-й минутах после введения препарата (рисунок). При этом начиная с 3-й ми-

© Э.В. Карнаух, 2011

нуты наблюдения интервал RR статистически достоверно увеличивается (к 5-й минуте — в 1,7 раза), а частота сердечных сокращений (ЧСС), соответственно, уменьшается с $(406,20 \pm 9,18)$ до $(240,70 \pm 12,41)$ уд/мин ($p < 0,001$). Начиная с 3-й минуты наблюдения амплитуда зубца Т статистически достоверно увеличивается с $(0,14 \pm 0,01)$ до $(0,480 \pm 0,034)$ мВ к 5-й минуте опыта ($p < 0,001$), и на 5–7-й минутах регистрируется ишемическое смещение сегмента ST выше изоэлектрической линии. При дальнейшем наблюдении отмечается постепенная нормализация показателей ЭКГ: к 20-й минуте восстанавливаются ЧСС и амплитуда зубца Т до исходного уровня, а сегмент ST опускается на уровень изолинии уже на 10-й минуте наблюдения.



Влияние пирacetама на показатели электрокардиографии: ЧСС (а), амплитуду зубца Т (б) — в условиях питuitринового коронарспазма и на фоне эмоционального стресса:

1 — питuitриновый коронарспазм; 2 — эмоциональный стресс + питuitриновый коронарспазм; 3 — пирacetам + эмоциональный стресс + питuitриновый коронарспазм

Как видно из данных рисунка, развитие питuitринового коронарспазма в условиях эмоционального стресса сопровождается более выраженными и длительными изме-

нениями ЭКГ. Так, ЧСС у стрессированных крыс перед моделированием питuitринового коронарспазма составляет $(482,30 \pm 6,46)$ уд/мин, что превышает исходный уровень до эмоционального стресса — $(406,20 \pm 9,18)$ уд/мин ($p < 0,001$). Амплитуда зубца Т не изменяется — $(0,150 \pm 0,017)$ мВ ($p > 0,05$), сегмент ST расположен на уровне изоэлектрической линии. При дальнейшем наблюдении сохраняется закономерность изменения ЧСС, наблюдаемая в опытах с питuitриновым коронарспазмом без стресса, однако возвращение этого показателя к первоначальному уровню отмечается лишь к 50-й минуте наблюдения, что на 30 минут превышает данный показатель в условиях питuitринового коронарспазма без эмоционального стресса. Амплитуда зубца Т возрастает аналогичным образом, а ишемическое смещение сегмента ST выше изолинии начинается уже со 2-й минуты наблюдения и сохраняется до 35 минут, т. е. в 8 раз дольше. Кроме того, в некоторых случаях на 15–20-й минутах возникают транзиторные нарушения биоэлектрической активности миокарда в виде синусовой брадикардии, нарушения внутрипредсердной проводимости (двухфазный зубец Р) и процессов реполяризации (деформированный сегмент ST).

На этом фоне предварительное введение пирacetама восстанавливает коронарный резерв сердца, что подтверждается положительной динамикой исследованных показателей ЭКГ (рисунок). Под влиянием пирacetама при исходной ЧСС $(401,30 \pm 9,18)$ уд/мин наиболее выраженное уменьшение данного показателя отмечается на 10-й минуте наблюдения — до $(350,00 \pm 7,14)$ уд/мин (по сравнению с исходным уровнем $p < 0,05$), а нормализация ЧСС отмечается к 30-й минуте ($p > 0,05$). При этом амплитуда зубца Т статистически достоверно возрастает начиная с 3-й минуты опыта ($p < 0,05$) и нормализуется к 35-й минуте ($p > 0,05$), а ишемическое смещение сегмента ST выше изоэлектрической линии регистрируется с 7-й до 20-й минуты наблюдения.

Обсуждение результатов. Экспериментальная ишемия миокарда в виде питuitринового коронарспазма в условиях эмоционального стресса характеризуется отчетливым взаимным потенцированием нарушений работы сердца, при этом ишемические изменения ЭКГ развиваются раньше, более выражены и дольше не нормализуются. В период восстановления коронарного крово-

тока после спазма коронарных артерий у некоторых животных регистрируются транзиторные нарушения электрической активности миокарда в виде синусовой брадиаритмии, нарушения внутрипредсердной проводимости и процессов реполяризации как ЭКГ-признак реперфузионного парадокса [6, 7]. Данный факт иллюстрирует биоэлектрический аспект нарушения активности миокарда в структуре синдрома «взаимного отягощения», который формируется при моделировании коронароспазма на патологическом фоне стрессорной реакции.

В условиях одновременного действия двух повреждающих факторов — стресса и ишемии — предварительное введение пираретама способствует восстановлению и нормализации нарушенных показателей работы сердца, устраняя главным образом стрессовый компонент [3, 8]. При этом регистрируются менее выраженные и непродолжительные ЭКГ-нарушения: меньшим изменениям подвергается интервал RR, быстрее

нормализуются ЧСС и амплитуда зубца Т, устраняется ишемическое смещение сегмента ST относительно изоэлектрической линии.

Выводы

Полученные результаты электрокардиографии свидетельствуют о том, что благодаря предварительному введению пираретама достоверно уменьшаются явления гипоксии миокарда в условиях взаимотягущающего влияния ишемической патологии сердца и эмоционально-стрессовых факторов: предупреждается диастолический эффект питуитрина, восстанавливается коронарный резерв и биоэлектрическая стабильность миокарда. Все это отражает патогенетический механизм кардиопротекторной активности пираретама в виде выраженной противоишемической защиты миокарда в условиях эмоционального стресса, что особо актуально в реальных клинических условиях.

Список литературы

1. Западнюк И. П. Лабораторные животные: разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария. — К. : Вища школа, 1983. — С. 243–297, 342–376.
2. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. — Strasbourg, 1986. — № 123. — 51 p.
3. Карнаух Е. В. Кардиопротекторні властивості препаратів, які володіють антистрессовою дією : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.05 «Фармакологія» / Е. В. Карнаух. — К., 2001. — 16 с.
4. Ведяев Ф. П. Модели и механизмы эмоциональных стрессов / Ф. П. Ведяев, Т. М. Воробьева. — К. : Здоров'я, 1983. — 134 с.
5. Мурашко В. В. Электрокардиография / В. В. Мурашко, А. В. Струтынский. — М. : Медицина, 1991. — 288 с.
6. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессовых и ишемических повреждений сердца / Ф. З. Меерсон. — М. : Медицина, 1984. — 269 с.
7. Меерсон Ф. З. Первичное стрессорное повреждение миокарда и аритмическая болезнь сердца / Ф. З. Меерсон // Кардиология. — 1993. — № 4. — С. 50–59.
8. Меерсон Ф. З. Защита сердца от стресса и ишемии / Ф. З. Меерсон. — М. : Медицина, 1991. — 200 с.

Е.В. Карнаух

ПРОТИШЕМІЧНА КАРДІОПРОТЕКТОРНА ДІЯ ПІРАЦЕТАМУ ЗА УМОВ ПОТЕНЦІЙОВАНОЇ ЕМОЦІЙНИМ СТРЕСОМ МОДЕЛЬНОЇ ІШЕМІЇ МІОКАРДА ЗА ДАНИМИ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЇ

Вивчено нормалізуючий вплив пірацетаму щодо біоелектричної активності серця за умов модельної ішемії міокарда, що потенційована емоційним стресом, як прояв протиішемічної кардіопротекторної дії препарату.

Ключові слова: пірацетам, ішемія міокарда, емоційний стрес, електрокардіографія.

Е. V. Karnaukh

ANTIISCHEMIC CARDIOPROTECTIVE ACTION OF PYRACETAM UNDER EXPERIMENTAL MYOCARDIAL ISCHEMIA POTENTIATED BY EMOTIONAL STRESS WHICH WAS EVALUATED BY ELECTROCARDIOGRAPHIC DATA

Normalizing influence of Piracetam on bioelectrical activity of the heart under experimental myocardial ischemia potentiated by emotional stress as the antiischemic cardioprotective drug action is studied.

Key words: Piracetam, myocardial ischemia, emotional stress, electrocardiography.

Поступила 21.04.11

ТЕРАПІЯ

УДК 616.611-002-036.12-092:616.133:572.7

О.Я. Бабак, Г.В. Лісова

Харківський національний медичний університет

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СУДИННОЇ СТІНКИ СОННИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

В результаті ультразвукового дослідження встановлено, що у хворих з ішемічною хворобою серця товщина комплексу інтима–медіа сонних артерій була достовірно більшою, ніж у хворих з хронічним гломерулонефритом. Незважаючи на меншу товщину комплексу інтима–медіа у хворих на хронічний гломерулонефрит частота виявлення атеросклеротичних бляшок достовірно не відрізнялась від такої у хворих на ішемічну хворобу серця. У хворих з хронічним гломерулонефритом товщина комплексу інтима–медіа при атеросклеротичних змінах у сонних артеріях була достовірно більшою, ніж у хворих без бляшок, що вказує на наявність дифузних запальних процесів у судинній стінці при розвитку атеросклеротичних змін. Виявлені морфологічні зміни судин підтверджуються підвищенням вмісту розчинного VE-кадгерину в сироватці крові, що говорить про прискорений розвиток судинного атеросклерозу у хворих на хронічний гломерулонефрит.

Ключові слова: *хронічний гломерулонефрит, ішемічна хвороба серця, VE-кадгерин, товщина комплексу інтима–медіа.*

Атеросклероз — хронічне захворювання артерій еластичного і м'язово-еластичного типу, що виникає внаслідок порушення ліпідного обміну і супроводжується морфологічними змінами судинної стінки [1]. Останнім часом значну увагу приділяють пошуку неінвазивних і зручних методів діагностики ранніх атеросклеротичних змін судинної стінки. Ця проблема з успіхом вирішується завдяки сучасним ультразвуковим методам діагностики [2].

Одним з таких ранніх ультразвукових маркерів атеросклеротичного ураження судинної стінки є товщина комплексу інтима–медіа (КІМ) сонних артерій, яка може свідчити не тільки про місцеві зміни сонних артерій, а й про поширеність атеросклерозу взагалі. У зв'язку з цим КІМ вважають ключовим показником ремоделювання судинної стінки та розвитку системного атеросклерозу [3–6].

Встановлено тісний взаємозв'язок збільшення товщини КІМ з ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, особливо за

наявності артеріальної гіпертензії. Так, за даними Роттердамського дослідження, потовщення КІМ ще в діапазоні нормальних значень від 0,75 до 0,91 мм супроводжується збільшенням відносного ризику розвитку інсульту в 4,8 рази, а у дослідженні ARIC встановлено збільшення частоти виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС) у чоловіків у 4,3 рази і у жінок у 19,5 рази при збільшенні товщини КІМ з 0,6 до 1 мм [7, 8]. Крім товщини КІМ у обстежених хворих визначають кількість, розмір і щільність атеросклеротичних бляшок. КІМ та атеросклеротичні бляшки вимірюють у типових місцях, які відповідають максимальним змінам судинної стінки [7, 8].

Дослідники привертають увагу до проблеми ремоделювання судин відносно можливості розвитку коронарного атеросклерозу і його наслідків у пацієнтів з потовщенням стінки сонної артерії, тим більше з наявністю атеросклеротичних бляшок. Така картина вимагає додаткового обстеження хворих і уважного підходу до їх лікування [9].

© О.Я. Бабак, Г.В. Лісова, 2011

Недостатньо відомостей щодо прискороного розвитку атеросклеротичних змін у хворих на хронічну хворобу нирок та при порушенні ниркової функції [10–12].

Метою нашого дослідження було виявлення морфологічних атеросклеротичних змін магістральних артерій у хворих на хронічний гломерулонефрит (ХГН).

Матеріал і методи. Обстежено 58 пацієнтів: 29 хворих на ХГН та 29 хворих на ІХС — у віці від 42 до 75 років, середній вік у хворих на ХГН становив ($48,3 \pm 0,9$) року, у хворих на ІХС — ($56,6 \pm 1,7$) року.

Дослідження екстракраніальних відділів сонної артерії методом ультразвукового дуплексного сканування проводили на апараті Ultima РА для отримання інформації про стан судин (їхньої стінки, просвіту, наявність атеросклеротичних бляшок) і навколишніх тканин у В-режимі, для оцінювання гемодинамічних феноменів застосовували імпульсний доплер і лінійний датчик з частотою 10 МГц.

КІМ вимірювали за методикою Р. Рігнолі et al. як відстань між характерною ехозоною, утвореною поверхнями просвіт-інтими і медіа-адвентиції, в подовжньому перерізі за допомогою електронного курсора [13].

В якості норми експертами Європейського товариства з гіпертонічної хвороби і Європейського товариства кардіологів в 2007 р. вибрані значення товщини стінки сонної артерії менше 0,9 мм. Потовщення КІМ визначається як величина від 0,9 до 1,3 мм. Критерієм бляшки є товщина КІМ більше 1,3 мм або така, що на 0,5 мм, чи на 50 %, перевищує КІМ прилеглих сегментів артерії. Паралельно з товщиною КІМ вивчали наявність або відсутність атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях з обох боків. При аналізі бляшок оцінювали розмір, локалізацію, форму, структуру та ехогенність.

Отримані дані обробляли статистично. Різницю середніх показників встановлювали за допомогою критерію Стьюдента і вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. При оцінюванні структурних особливостей ремоделювання магістральних артерій у хворих з ІХС за даними ультразвукового дослідження (дуплексне сканування сонних артерій) встановлено, що товщина КІМ правої загальної сонної артерії (ПЗСА) дорівнювала ($0,089 \pm 0,004$) мм, лівої загальної сонної артерії (ЛЗСА) — ($0,093 \pm 0,006$) мм. Даний факт вказує на відсутність достовірних відмінностей у залежності від боку до-

слідження даного параметра у хворих цієї групи.

При дослідженні наявності або відсутності атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях встановлено, що у 27,6 % хворих з ІХС є атеросклеротичні зміни судинної стінки (у 8 із 29 пацієнтів з ІХС) різної кількості та величини. Товщина КІМ у хворих з ІХС і атеросклеротичними змінами в сонних артеріях і без них достовірно не розрізнялася.

При дослідженні магістральних артерій у хворих з ХГН за даними ультразвукового сканування сонних артерій виявлено, що в середньому товщина КІМ ПЗСА дорівнювала ($0,065 \pm 0,002$) мм, ЛЗСА — ($0,068 \pm 0,004$) мм. Відмічено, що, як і у хворих на ІХС, достовірних відмінностей товщини КІМ у залежності від боку дослідження у хворих на ХГН не було. У 31,0 % пацієнтів з ХГН виявлено атеросклеротичні зміни судинної стінки (у 9 з 29 пацієнтів з ХГН). Товщина КІМ у хворих з ХГН і атеросклеротичними змінами у сонних артеріях становила ($0,080 \pm 0,001$) мм, що було достовірно більше, ніж у хворих без атеросклеротичних бляшок — ($0,060 \pm 0,001$) мм ($p < 0,01$), табл. 1.

Таблиця 1. Рівень ліпідів у сироватці крові і товщина КІМ у групі хворих на ХГН без атеросклеротичних бляшок і з атеросклеротичними бляшками ($M \pm t$)

Показник	Пацієнти без атеросклеротичних бляшок	Пацієнти з атеросклеротичними бляшками
ХС, ммоль/л	$5,45 \pm 0,21$	$5,19 \pm 1,30$
ТГ, ммоль/л	$1,39 \pm 0,15$	$2,38 \pm 0,32^*$
ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,72 \pm 0,14$	$1,07 \pm 0,18^*$
Товщина КІМ, мм	$0,060 \pm 0,001$	$0,080 \pm 0,002^*$

* $p < 0,05$; різниця достовірна при порівнянні з показниками пацієнтів без атеросклеротичних бляшок.

Крім того, у хворих з ХГН і наявністю бляшок у сонних артеріях було відмічено вірогідно більш високий вміст у сироватці крові ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і тригліцеридів (ТГ), ніж у пацієнтів без атеросклеротичних змін (табл. 1).

При аналізі даних ремоделювання магістральних артерій, отриманих за даними ультразвукового дослідження (дуплексного сканування сонних артерій), ми встановили, що товщина КІМ ПЗСА та ЛЗСА в па-

цієнтів з ІХС була достовірно вищою, ніж у пацієнтів з ХГН (табл. 2).

Таблиця 2. Показники товщини КІМ ПЗСА і ЛЗСА у хворих на ІХС та ХГН, (M±m) мм

Артерія	Хворі з ІХС	Хворі з ХГН
ПЗСА	0,089±0,004	0,065±0,002*
ЛЗСА	0,093±0,006	0,068±0,004*

* $p < 0,001$; різниця достовірна при порівнянні з показниками хворих на ІХС.

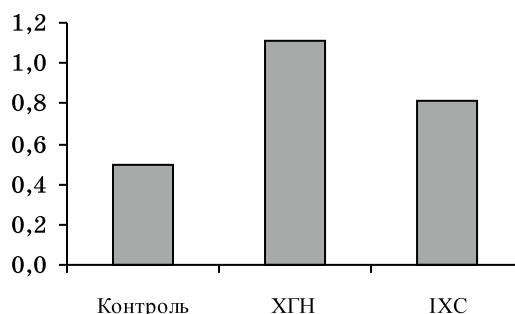
Враховуючи отримані дані та вік хворих, ми змогли відмітити, що атеросклеротичне ремоделювання судинної стінки у хворих з ХГН має більш швидкий перебіг і, ймовірно, пов'язано з наявністю хронічного запального процесу, що порушує цілісність ендотелію та його функцію. Більш висока товщина КІМ при ІХС зумовлена більш високим тиском і ремоделюванням гладеньком'язового прошарку, в той час як при ХГН більш виражені структурні зміни ендотелію [14].

За результатами дослідження, показники атеросклеротичних змін були пов'язані з рівнем VE-кадгерину (рисунок).

Встановлене нами підвищення вмісту VE-кадгерину у пацієнтів з ХГН свідчить про порушення цілісності ендотелію та може відігравати важливу роль у розвитку атеросклерозу у цих пацієнтів.

Висновки

1. У периферичній крові хворих на хронічний гломерулонефрит підвищується



Рівень VE-кадгерину у крові хворих на ХГН та ІХС

вміст VE-кадгерину, що є наслідком порушень міжклітинної взаємодії у судинному ендотелію і, можливо, є одним з механізмів прискороного розвитку кардіоваскулярних ускладнень.

2. У хворих з ішемічною хворобою серця товщина комплексу інтима-медіа сонних артерій була достовірно вищою, ніж у хворих з хронічним гломерулонефритом. Це зумовлено різними механізмами змін у судинній стінці.

3. У хворих з хронічним гломерулонефритом товщина комплексу інтима-медіа при атеросклеротичних змінах у сонних артеріях була достовірно більшою, ніж у хворих без бляшок, що вказує на наявність дифузних процесів у судинній стінці при розвитку атеросклеротичних змін.

4. У хворих на хронічний гломерулонефрит при наявності бляшок у сонних артеріях був вірогідно більш високий вміст у сироватці крові ліпопротеїдів дуже низької щільності і тригліцеридів, ніж у пацієнтів без атеросклеротичних змін.

Список літератури

1. Levy B. I. Remodelling of the vascular system in response to hypertension and drug therapy / B. I. Levy, M. E. Safar // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl. — 1992. — V. 19. — P. 33–37.
2. Carotid ultrasound identifies high risk subclinical atherosclerosis in adults with low framingham risk scores / M. F. Eleid, S. J. Lester, T. L. Wiedenbeck [et al.] // J. of the American Society of Echocardiography. — 2010. — V. 23, № 8. — P. 802–808.
3. Mannheim Intima–Media Thickness Consensus / P. J. Touboul, M. G. Hennerici, S. Meairs [et al.] // Cerebrovasc. Dis. — 2004. — V. 18, № 4. — P. 346–349.
4. Mannheim Carotid Intima–Media Thickness Consensus (2004–2006) / P. J. Touboul, M. G. Hennerici, S. Meairs [et al.] // Cerebrovasc. Dis. — 2007. — V. 23, № 1. — P. 75–80.
5. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology / M. J. Roman, T. Z. Naqvi, J. M. Gardin [et al.] // J. of the American Society of Echocardiography. — 2006. — V. 19, № 8. — P. 943–954.
6. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima–Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine / J. H. Stein, C. E. Korcarz, R. T. Hurst [et al.] // J. of the American Society of Echocardiography. — 2008. — V. 48. — P. 93–111.
7. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review / S. A. E. Peters, H. M. den Ruijter, M. L. Bots, K. G. M. Moons // Heart. — 2011. — № 98 (3). — P. 177–184.

8. Ballantyne common carotid artery intima-media thickness is as good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / V. Nambi, L. Chambless, M. He [et al.] // Eur. Heart J. — 2011. — Jan. 2. — V. 33 (2). — P. 183–190.

9. *Рябиков А. Н.* Состояние интима-медиального комплекса сонных артерий в популяции / А. Н. Рябиков, М. Н. Рябиков, С. К. Малютин // Атеросклероз. — 2008. — Т. 4, № 1. — С. 27–32.

10. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у больных на додиализной стадии хронической почечной недостаточности / И. М. Кутырина, Т. Е. Руденко, М. Ю. Швецов, В. В. Кушнир // Тер. архив. — 2006. — № 5. — С. 45–50.

11. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний у больных хронической почечной недостаточностью / Г. В. Волгина, Ю. В. Перепечных, Б. Т. Бикбов [и др.] // Нефрология и диализ. — 2000. — Вып. 2, № 4. — С. 252–259.

12. *Филиппов А. Е.* Дисфункция эндотелия и факторы риска при ишемической болезни сердца / А. Е. Филиппов, А. М. Ханджян, К. А. Солодухин // Клин. медицина. — 2006. — № 2. — С. 28–32.

13. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging / P. Pignoli, E. Tremoli, A. Poli [et al.] // Circulation. — 1986. — V. 74. — P. 1399–1406.

14. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек / Н. А. Мухин, В. С. Моисеев, Ж. Д. Кобалава [и др.] // Тер. архив. — 2004. — № 6. — С. 39–46.

О.Я. Бабак, А.В. Лесовая

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

В результате ультразвукового исследования установлено, что у больных ишемической болезнью сердца толщина комплекса интима-медиа сонных артерий была достоверно большей, чем у больных хроническим гломерулонефритом. Несмотря на меньшую толщину комплекса интима-медиа у больных хроническим гломерулонефритом частота выявления атеросклеротических бляшек достоверно не отличалась от таковой у больных ишемической болезнью сердца. У больных с хроническим гломерулонефритом толщина комплекса интима-медиа при атеросклеротических изменениях в сонных артериях была достоверно большей, чем у больных без бляшек, что указывает на наличие диффузных воспалительных процессов в сосудистой стенке при развитии атеросклеротических изменений. Выявленные морфологические изменения сосудов подтверждаются повышением содержания растворимого VE-кадгерина в сыворотке крови, что говорит об ускоренном развитии сосудистого атеросклероза у больных хроническим гломерулонефритом.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, ишемическая болезнь сердца, VE-кадгерин, толщина комплекса интима-медиа.

О. Ya. Babak, G. V. Lisovaya

MORPHOLOGICAL CHANGES IN CAROTID ARTERIAL WALL IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

As a result of ultrasound examination it was found, that the carotid arteries intima-media complex thickening (IMT) in the patients with ischemic heart disease (IHD) was significantly higher than in patients with chronic glomerulonephritis (CG). Despite the smaller IMT in the patients with CG the frequent occurrence of atherosclerotic plaques did not differ significantly in comparison with the patients with IHD. The IMT in the presence of atherosclerotic changes in carotid arteries of patients with CG was significantly higher than in patients without plaques thus indicated the presence of diffuse inflammatory processes in the vascular wall on the development of atherosclerotic changes. Revealed morphological changes in blood vessels supported by increased content of soluble VE-cadherin, suggesting the accelerated development of vascular atherosclerosis in patients with CG.

Key words: chronic glomerulonephritis, ischemic heart disease, VE-cadherin, intima-media complex thickening.

Поступила 12.10.11

УДК 616.611-002-0.36.1.-008.9-07-092

О.О. Чучеліна, О.М. Годлевська, Я.Ю. Самбург

Харківська медична академія післядипломної освіти

МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТІ ТА ЇХНЯ ДИНАМІКА НА ТЛІ ЛІКУВАННЯ

Досліджено інтенсивність запальної відповіді у хворих на хронічну хворобу нирок: гломерулонефрит залежно від стадії ниркової недостатності. Вивчено вплив різних фармакотерапевтичних схем лікування на динаміку показників запальної відповіді.

Ключові слова: *хронічна хвороба нирок, гломерулонефрит, білки гострої фази запалення, гаптоглобін, церулоплазмін, α -2-макроглобулін.*

Однією з основних проблем сучасної клінічної нефрології є захворюваність на хронічну хворобу нирок: гломерулонефрит (ХХН: ГН) [1–4]. В останні роки процеси розвитку захворювання розглядають з позиції впливу неімунних факторів [5–7]. З'явився ряд повідомлень щодо важливої ролі у прогресуванні хронічної патології нирок реактантів гострої фази запалення [5, 8, 9].

Механізм формування протизапальної відповіді є універсальним, отже, має місце і при формуванні запальної реакції при загостренні ХХН: ГН [10–12]. Маркерами інтенсивності й адекватності гострофазової відповіді є відповідні зміни концентрацій білків гострої фази запалення у сироватці крові [13]. Загальний зміст гострофазової відповіді полягає у відновленні порушень гомеостазу [14, 15].

З метою вивчення інтенсивності запальної відповіді при хронічному гломерулонефриті (ХГН) у сироватці крові визначали вміст білків гострої фази запалення: церулоплазміну, гаптоглобіну, α -2-макроглобуліну. Означені білки належать до фракції α -2-глобулінів.

Матеріал і методи. Обстежено 100 осіб, з яких 80 — хворі на ХХН: ГН і 20 відносно здорових осіб, що ввійшли в контрольну групу. Хворі були розподілені на чотири групи. У 1-шу групу ввійшли 13 хворих із ХХН I ст.: ГН, АГ, у яких рівень креатиніну дорівнював (0,09±0,03) ммоль/л; ШКФ — (103,22±12,46) мл/хв, систолічний артеріальний тиск (САТ) — (178,85±26,31) мм рт. ст., діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) — (102,69±17,15) мм рт. ст. У 2-гу групу ввій-

шли 21 хворий із ХХН I ст.: ГН. До 3-ї групи ввійшли 34 пацієнти з ХХН III ст.: ГН, АГ, у яких рівень креатиніну становив (0,23±0,09) ммоль/л, ШКФ — (57,06±15,54) мл/хв, артеріальний тиск був підвищеним: САТ — (170,58±23,96) мм рт. ст., ДАТ — (101,76±9,98) мм рт. ст. У 4-ту групу ввійшли 12 пацієнтів із ХХН III ст.: ГН, НС з рівнем креатиніну — (0,26±0,09) ммоль/л, ШКФ — (49,46±10,50) мл/хв, які мали АГ: САТ — (181,43±26,27) мм рт. ст., ДАТ — (105,71±8,52) мм рт. ст. Вік хворих коливався у межах 16–74 років. З-поміж загальної кількості обстежених хворих було 38 (47,5 %) жінок і 42 (52,5 %) чоловіки. Всі хворі отримували базову терапію, яка складалася з препаратів антиоксидантної дії (вітамін Е в дозі 500 МО/добу), при НС — антикоагулянтів та антиагрегантів (гепарин 100–150 ОД/кг або фраксипарин 0,6–0,8 мл на введення; дипіридамол 250–350 мг/добу). Хворим з ХХН III ст.: ГН для корекції азотемії призначали препарати лактулози (дуфалак 30 мл 3 рази на день) та ентеросорбенти. При набряковому синдромі використовували діуретики (фуросемід 80–200 мг внутрішньо і довенно, індапамід). При АГ на тлі базової терапії призначали препарати інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) (фозиноприл 10–20 мг/добу) у поєднанні з блокаторами кальцієвих каналів (дилтіазем 180–240 мг/добу). Хворі з групи порівняння отримували крім базової терапії фозиноприл (10–20 мг/добу).

За допомогою стандартних біохімічних тестів у крові хворих визначали концентрації білків гострої фази запалення: церуло-

© О.О. Чучеліна, О.М. Годлевська, Я.Ю. Самбург, 2011

плазміну, α -2-макроглобуліну та гаптоглобіну.

Результати та їх обговорення. В усіх групах хворих на ХГН до початку лікування зафіксована досить висока активність у сироватці крові означених білків гострої фази запалення, що віддзеркалює наявність активного запального процесу.

Як видно з даних таблиці, концентрація α -2-макроглобуліну при ХХН І ст.: ГН, АГ була вища, ніж у контрольній групі, у 1,75 разу ($p < 0,05$), при ХХН І ст.: ГН цей показник перевищував контрольний рівень у 1,45 разу ($p > 0,05$). В групі пацієнтів з ХХН ІІІ ст.: ГН, АГ концентрація у сироватці крові α -2-макроглобуліну була у 1,97 разу ($p < 0,05$) вище контролю. ХХН ІІІ ст.: ГН, НС також супроводжувалася підвищенням рівня α -2-макроглобуліну в крові у 2,2 разу ($p < 0,05$) відносно контролю. При дослідженні вмісту церулоплазміну у сироватці хворих було встановлено, що при ХХН І ст.: ГН, АГ концентрація цього білка гострої фази запалення була вища за контрольний рівень у 1,44 разу ($p < 0,05$).

ні такі лікувальні підходи. У групі хворих із ХХН І ст.: ГН застосовували базове лікування у 12 (57,14 %) пацієнтів, 9 (42,85 %) пацієнтів отримували фозиноприл. Інгібітори АПФ та блокатори кальцієвих каналів приймали 27 пацієнтів, з яких 7 (25,92 %) мали діагноз ХХН І ст.: ГН, АГ; 14 (58,85 %) — ХХН ІІІ ст.: ГН, АГ і 6 (22,22 %) — ХХН ІІІ ст.: ГН, НС. Фозиноприл застосовували у 6 (14,63 %) хворих із ХХН І ст.: ГН, АГ; у 18 (43,90 %) хворих на ХХН ІІІ ст.: ГН, АГ та у 6 (22,22 %) пацієнтів із ХХН ІІІ ст.: ГН, НС. Завдяки лікуванню активність запального процесу зменшувалася, що викликало регресію показників запальної відповіді.

У хворих на ХХН І ст.: ГН лікування із застосуванням як базової терапії, так і інгібіторів АПФ сприяло зменшенню в крові хворих концентрацій білків гострої фази запалення: α -2-макроглобуліну — на 44 % до ($2,67 \pm 0,78$) г/л ($p < 0,05$), церулоплазміну — на 25 % до ($418,00 \pm 55,47$) мг/л ($p < 0,05$), гаптоглобіну — на 49 % до ($0,88 \pm 0,36$) г/л ($p < 0,05$). При лікуванні хворих на ХХН І ст.: ГН, АГ інгібіторами АПФ і блокаторами

Концентрація білків гострої фази запалення в сироватці крові хворих на ХХН: ГН ($M \pm t$)

Група обстежених	α -2-макроглобулін, г/л	Церулоплазмін, мг/л	Гаптоглобін, г/л
Контроль (n=20)	3,66 \pm 0,50	452,00 \pm 77,72	1,61 \pm 0,26
Хворі на ХХН І ст.: ГН, АГ (n=13)	6,32 \pm 0,56*	650,00 \pm 23,49*	2,52 \pm 0,41*
Хворі на ХХН І ст.: ГН (n=21)	5,30 \pm 0,50	602,10 \pm 11,93	1,97 \pm 0,22
Хворі на ХХН ІІІ ст.: ГН, АГ (n=34)	7,17 \pm 0,30*	776,94 \pm 61,90*	3,74 \pm 0,27*
Хворі на ХХН ІІІ ст.: ГН, НС (n=12)	7,96 \pm 0,41*	918,21 \pm 18,05*	4,14 \pm 0,19*

Примітка. * $p < 0,05$; різниця з контролем достовірна.

Рівень церулоплазміну у сироватці крові при ХХН І ст.: ГН підвищився порівняно з контролем у 1,35 разу ($p < 0,05$). У випадку ХХН ІІІ ст.: ГН, АГ збільшення рівня церулоплазміну відносно показника контрольної групи становило 1,7 разу ($p < 0,05$), а при НС — 2,05 разу ($p < 0,05$).

Підвищення концентрації гаптоглобіну відносно контролю відмічалось у всіх хворих на ХХН: ГН, зокрема, підвищення в 1,1 разу — у пацієнтів з ХХН І ст.: ГН, у 1,4 разу ($p < 0,05$) — при ХХН І ст.: ГН, АГ, у 2,15 разу ($p < 0,05$) — при ХХН ІІІ ст.: ГН, АГ, у 2,41 разу — при ХХН ІІІ ст.: ГН, НС.

З урахуванням сучасних рекомендацій щодо лікування ХХН: ГН [16, 17] та залежно від клініко-лабораторних показників у групах досліджуваних пацієнтів були застосова-

кальцієвих каналів зменшилась концентрація α -2-макроглобуліну на 20 % до ($4,38 \pm 0,98$) г/л ($p < 0,05$), церулоплазміну — на 8 % до ($512,00 \pm 53,38$) мг/л ($p < 0,05$), гаптоглобіну — на 41 % до ($1,54 \pm 0,36$) г/л ($p < 0,05$). Застосування інгібіторів АПФ викликало зниження рівня α -2-макроглобуліну в крові на 16 % до ($5,16 \pm 1,02$) г/л ($p < 0,05$), церулоплазміну — на 15 % до ($544,00 \pm 52,31$) мг/л ($p < 0,05$), гаптоглобіну — на 41 % ($1,56 \pm 0,33$) г/л ($p < 0,05$). У пацієнтів з ХХН ІІІ ст.: ГН, АГ лікування інгібіторами АПФ і блокаторами кальцієвих каналів сприяло зниженню вмісту α -2-макроглобуліну в крові на 35 % до ($3,63 \pm 0,97$) г/л ($p < 0,05$), церулоплазміну — на 13 % до ($636,00 \pm 78,56$) мг/л ($p < 0,05$), гаптоглобіну — на 38 % до ($1,96 \pm 0,90$) г/л ($p > 0,05$). Прийом фозиноприлу ви-

кликав зменшення концентрації в крові α -2-макроглобуліну на 37 % до $(4,78 \pm 0,98)$ г/л ($p < 0,05$), церулоплазмину — на 11 % до $(632,00 \pm 68,97)$ мг/л ($p < 0,05$), гаптоглобіну — на 29 % $(2,13 \pm 0,95)$ г/л ($p < 0,05$). Лікування пацієнтів із ХХН ІІІ ст.: ГН, НС сприяло зменшенню концентрації в крові α -2-макроглобуліну на 37 % до $(4,32 \pm 0,89)$ г/л ($p < 0,05$), гаптоглобіну — на 21 % до $(2,48 \pm 0,69)$ г/л ($p < 0,05$), церулоплазмину — на 18 % до $(678,00 \pm 58,63)$ мг/л ($p < 0,05$).

Важливо зазначити, що біологічна роль білків гострої фази запалення, які були визначені нами в дослідженні, не є однаковою. Так, гаптоглобін разом із церулоплазмином виконують перш за все транспортну функцію, яка полягає у виведенні фрагментів пошкоджених клітин та продуктів їх розпаду за рахунок зв'язування з ліпопротеїнами низької щільності [8, 18]. Таким чином, підвищення у сироватці крові у хворих на ХХН: ГН рівня гаптоглобіну та церулоплазмину свідчить на користь процесів мембранодеструкції, які є найбільш вираженими у хворих на ХХН ІІІ ст.: ГН, НС.

Гаптоглобін є активним метаболітом процесів, які мають місце у сполучній тканині. Він бере участь у стимуляції синтезу колагену, тому підвищення його рівня при ХГН також віддзеркалює процеси активізації синтезу колагену, який є характерним супутником розвитку та прогресування запальної реакції у нирковій тканині [8, 13].

Церулоплазмін є каталізатором синтезу таких медіаторів запалення, як гістамін та серотонін, тому його рівень є підвищеним при формуванні активної фази запалення у хворих на ХХН: ГН. Також він виступає у ролі ендogenous антиоксиданту, який перешкоджає надлишковому утворенню продуктів перекисного окиснення ліпідів, які посилюють процеси фіброзоутворення [13, 14]. Виходячи з цього положення, можна зробити висновок, що підвищення у сироватці крові досліджуваних хворих на ХХН: ГН вмісту гаптоглобіну та церулоплазмину пов'язано, з одного боку, з активізацією запальної відповіді, а з іншого — з інтенсифікацією процесів колагеноутворення на тлі перебудови гомеостазу за окислювальним типом.

У всіх хворих рівень α -2-макроглобуліну також був підвищений. α -2-макроглобін разом із церулоплазмином є маркерами функціонального стану ендogenous антиоксидантних та антипротеазних систем організму [19, 20]. Підвищення рівня α -2-

макроглобуліну при ХГН на тлі збільшення у сироватці крові вмісту церулоплазмину та гаптоглобіну віддзеркалює інтенсивність запальної відповіді та порушення у регуляторних медіаторних системах організму [20, 21]. Ці зміни, безумовно, сприяють додатковій стимуляції процесів мембранодестабілізації та мембранодеструкції, які виникають за умов активізації запалення у нирковій тканині при ХГН.

При зростанні досліджуваних показників у 2–2,5 разу діагностували високий ступінь запальної відповіді. Такий ступінь визначався у хворих на ХХН ІІІ ст.: ГН. Найменший ступінь запальної відповіді був характерний для хворих на ХХН І ст.: ГН, підвищення всіх показників було в межах 1,3 разу відносно контрольних значень [22]. Таким чином, складний різнобічний та різноспрямований характер змін у системі білків гострої фази запалення у хворих з різними клінічними варіантами ХГН, з одного боку, є цільним інтегральним діагностичним показником функціонального стану нирок, а з іншого боку, ще раз підтверджує наявність тканинної деструкції структурних елементів нирок, що виникають при запаленні, яке, безумовно, супроводжує розвиток ХГН.

Висновки

1. Розвиток ХХН: ГН супроводжується збільшенням концентрації в крові хворих реактантів гострої фази запалення: α -2-макроглобуліну, церулоплазмину і гаптоглобіну, що підтверджує наявність активного запального процесу, інтенсивність якого залежить від ступеня прогресування ниркової дисфункції і набуває максимального рівня при ХХН ІІІ ст.: ГН, НС.

2. Досліджувані показники є підвищеними у групі хворих з ХХН І ст.: ГН, що свідчить про активне запалення у нирках на тлі відносно сприятливого клінічного перебігу хвороби.

3. У хворих з ХХН ІІІ ст.: ГН, АГ та ХХН ІІІ ст.: ГН, НС спостерігалася більш виражена терапевтична ефективність комбінованого прийому фозиноприлу (10 мг/добу) і дилтіазему (180–240 мг/добу). Вказана комбінація ліків мала більш виражений проти-запальний ефект, ніж терапія інгібіторами АПФ (фозиноприл 20 мг/добу).

4. Терапія фозиноприлом (10–20 мг/добу) (група 3) мала більшу протизапальну дію при лікуванні хворих на ХХН І ст.: ГН, АГ, ніж комбінований прийом фозиноприлу і дилтіазему.

Список літератури

1. Руководство по нефрологии / под ред. Дж. А. Витворт, Дж. Р. Лоренс ; пер. с англ. Ю. Григоревич, А. Кухтевич. — М. : Медицина, 2000. — С. 123–161.
2. Мухин Н. А. Гломерулонефрит — ключевая проблема клинической нефрологии / Н. А. Мухин // Врач. — 1999. — № 11. — С. 4–6.
3. Рябов С. И. Нефрология / С. И. Рябов. — СПб. : Спец. лит., 2000. — 672 с.
4. Тареева И. Е. Нефрология : руководство для врачей / И. Е. Тареева. — М. : Медицина, 2000. — 668 с.
5. Бреннер Б. М. Механизмы прогрессирования болезней почек / Б. М. Бреннер // Нефрология. — 1999. — № 4. — С. 23–24.
6. Шулутко Б. И. Лечение гломерулонефритов / Б. И. Шулутко // Нефрология. — СПб. : Ренкор, 2002. — С. 338–359.
7. Lau K. K. Glomerulonephritis / K. K. Lau, R. J. Wyatt // Adolesc. Med. Clin. — 2005. — V. 16. — P. 67–85.
8. Титаренко О. Т. Значение определения церулоплазмينا и гаптоглобина в крови и активности трансаминадазы в моче в оценке течения туберкулеза органов мочевыделительной системы / О. Т. Титаренко, Т. Л. Перова, Н. В. Морозов // Клиническая медицина. — 1987. — № 9. — С. 101–104.
9. Noronha I. L. The inflammatory component in progressive renal disease — are interventions possible? / I. L. Noronha, C. K. Fujibara, R. Zatz // Nephrol. Dial. Transplant. — 2002. — V. 17. — P. 363–368.
10. Северин Е. С. Биохимические основы патологических процессов / Е. С. Северин. — М. : Медицина, 2000. — 304 с.
11. Kluth D. C. New approaches to modify glomerular inflammation / D. C. Kluth, A. J. Rees // J. Nephrol. — 1999. — V. 12, № 2. — P. 66–75.
12. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia / L. Persson, P. Engervall, A. Magnuson, T. Vikerfors // Scand. J. Infect. Dis. — 2004. — V. 36, № 5. — P. 365–371.
13. Белки острой фазы и их клиническое значение / В. А. Алешкин, Л. И. Новикова, А. Г. Мотов, Т. Н. Алешкина // Клиническая медицина. — 1988. — № 8 (66). — С. 39–48.
14. Активность и содержание церулоплазмينا в крови людей при острой и хронической алкогольной интоксикации / К. А. Мошков, С. О. Бурмистров, М. С. Усатенко [и др.] // Фармакология и токсикология. — 1986. — № 1. — С. 92–96.
15. Serum levels of acute phase proteins in patients with nonalcoholic steatohepatitis / M. Koruk, S. Taysi, M. C. Savas [et al.] // Turk. J. Gastroenterol. — 2003. — V. 14, № 1. — P. 12–17.
16. Шулутко Б. И. Гломерулонефриты / Б. И. Шулутко, С. Б. Макаренко, В. Р. Шумилкин. — СПб. : Ренкор, 2001. — 214 с.
17. Rashad S. Chronic kidney disease in the developing world / S. Rashad, M. D. Barsoum // N. Engl. J. Med. — 2006. — V. 354. — P. 997–999.
18. Строев Е. А. Определение концентрации гаптоглобина в сыворотке крови фотокалориметрическим методом / Е. А. Строев, В. Г. Макарова // Практикум по биологической химии. — М. : Высшая школа, 1986. — С. 177–178.
19. Веремеенко К. Н. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медицинской практике / К. Н. Веремеенко. — К. : Здоров'я, 1971. — 215 с.
20. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis / P. Rocha-Pereira, A. Santos-Silva, I. Rebelo [et al.] // Br. J. Dermatol. — 2004. — V. 150. — P. 917–928.
21. Protein overload cells to release vasoactive and inflammatory mediators / C. Zoja, A. Benigni, G. Remuzzi // Exp. Nephrol. — 1999. — V. 7, № 5. — P. 420–428.
22. Декларац. патент на корисну модель № 7925 Україна, МПК G01N33/48. Спосіб діагностики інтенсивності запальної відповіді при хронічному гломерулонефриті / Чучеліна О. О. ; заявник і патентовласник — ХМАПО. — № 20041210374 ; заявл. 16.12.04 ; опубл. 15.07.05, Бюл. № 7.

О.А. Чучелина, О.М. Годлевская, Я.Ю. Самбург

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ И ИХ ДИНАМИКА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ

Исследована интенсивность воспалительного ответа при хронической болезни почек: гломерулонефрите в зависимости от стадии почечной недостаточности. Также изучено влияние различных фармакотерапевтических схем лечения на динамику показателей воспалительного ответа.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гломерулонефрит, белки острой фазы воспаления, гаптоглобин, церулоплазмин, α -2-макроглобулин.

O.O. Chuchelina, O.M. Godlevska, Ya.Yu. Samburg

MARKERS OF INFLAMMATION IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS AND ITS DYNAMICS DURING TREATMENT

Intensity of inflammatory response in chronic kidney disease: glomerulonephritis is investigated depending on the stage renal failure. The effect of various pharmacological treatments on the dynamics of the inflammatory response is studied.

Key words: *chronic kidney disease, glomerulonephritis, acute phase proteins, gaptoglobin, ceruloplasmin, α -2-macroglobulin.*

Поступила 02.06.11

УДК 616-005.4-092:616.379-008.64:576.8.077.3

С.А. Серик

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

РАСТВОРИМАЯ ФОРМА CD14, ЛИПОПРОТЕИНСОДЕРЖАЩИЕ ИММУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ И ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ- α ПРИ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА И БЕЗ НЕГО

У больных ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью при развитии систолической дисфункции левого желудочка независимо от наличия диабета повышались уровни растворимой формы CD14, фактора некроза опухолей- α и липопротеинсодержащих иммунных комплексов с антителами IgA класса. Но у больных сахарным диабетом уровни растворимой формы CD14 увеличивались и при сохраненной систолической функции левого желудочка и соотносились со снижением фракции выброса в большей степени, чем у больных без диабета. Кроме того, у пациентов с диабетом при систолической дисфункции левого желудочка уровень фактора некроза опухолей- α был достоверно выше, чем у больных без диабета. Только у больных диабетом было выявлено прогрессирующее повышение липопротеинсодержащих иммунных комплексов с антителами IgG класса.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, иммуновоспаление.

Согласно экспериментальным и клиническим данным сердечная недостаточность (СН) характеризуется иммуновоспалительной активацией, опосредованной, в первую очередь, цитокинами. В многочисленных исследованиях получены убедительные доказательства того, что повышенные уровни цитокинов при СН не только являются маркером иммунной активации, т. е. эпифеноменом тяжелого течения заболевания, но и принимают участие в развитии миокардиальной дисфункции и ремоделировании левого желудочка [1].

В проведенных нами ранее исследованиях установлена связь между уровнями липопротеинсодержащих иммунных комплексов (ЛП-ИК) и тяжестью СН [2]. В работах других авторов показано, что антитела к окисленно модифицированным липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) коррелируют с тяжестью СН, необходимостью госпитализаций и смертностью больных СН в большей степени, чем мозговой натрийуретический пептид [3, 4].

В качестве потенциального индуктора воспаления при СН рассматривается бакте-

риальный эндотоксин, который высвобождается в результате транслокации бактерий через отечную и ишемизированную стенку кишечника [5]. Одним из ключевых медиаторов, опосредующих провоспалительную активность эндотоксина, является его рецептор на моноцитах — CD14. При умеренной и выраженной СН выявлено усиление экспрессии CD14 моноцитами [6]. Повышенные при СН уровни растворимой формы CD14 (sCD14) ассоциируются с более выраженной диастолической и систолической дисфункцией миокарда левого желудочка и являются предиктором смертности [7–9].

Вместе с тем в соответствии с консенсусом экспертной группы по проблеме воспаления при СН Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов идея об общем воспалительном механизме всех различных форм СН представляется нереалистической. Предполагается, что в патогенез диабетической, ишемической, гипертензивной СН могут быть вовлечены разные воспалительные процессы [10].

Целью настоящей работы явилось сравнение уровней sCD14, ЛП-ИК и фактора

некроза опухолей- α (ФНО- α) при систолической дисфункции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сахарным диабетом 2-го типа и без него.

Материал и методы. Обследовано 72 больных ИБС с СН II–IV функциональных классов (ФК): 34 пациента с сахарным диабетом 2-го типа и 38 — без диабета. В зависимости от фракции выброса левого желудочка пациенты были разделены на подгруппы с сохраненной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса $\leq 45\%$) и с систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса $> 45\%$). Среди больных без диабета сохраненная систолическая функция установлена у 20 человек, систолическая дисфункция — у 18. В группе больных с диабетом фракция выброса $> 45\%$ выявлена у 19 пациентов, фракция выброса $\leq 45\%$ — у 15. Контрольная группа включала 15 практически здоровых лиц в возрасте $(47,27 \pm 1,92)$ года. Клиническая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. В обследование не включали больных с уровнем гликозилированного гемоглобина более 10% , анемией, почечной недостаточностью, недавними (до 10 суток) эпизодами острой сердечной недостаточности, острым коронарным синдромом в течение предшествующих 3 месяцев, воспалительными заболеваниями в стадии обострения, пароксизмальными тахикар-

диями, экстрасистолической аритмией, хроническими обструктивными заболеваниями легких, окклюзирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей.

Для определения уровня sCD14 использовали иммуноферментные наборы фирмы «Diaclone» (Франция). ЛП-ИК исследовали в сыворотке иммуноферментным методом с использованием антител к апополипротеину В-100 из ЛПНП человека в качестве связывающих антител и конъюгат антител к IgA, IgG, IgM с пероксидазой в качестве индикаторных антител (ЛП-IgA, ЛП-IgG, ЛП-IgM соответственно). В качестве стандарта использовали пул донорских сывороток. Концентрацию ЛП-ИК выражали в стандартных единицах (ст. е.). Для исследования сывороточных концентраций ФНО- α использовали иммуноферментные наборы ООО «Укрмедсервис» (Украина).

Статистический анализ проводили с использованием программы обработки данных STATISTICA (StatSoft Inc, США).

Результаты и их обсуждение. Группы пациентов с диабетом и без него не различались по возрасту, полу. Индекс массы тела и окружность талии у больных с сахарным диабетом были немного больше, чем у больных без диабета, но различия были недостоверными. Практически у всех больных была гипертоническая болезнь, $52,63\%$ пациентов без диабета и $52,94\%$ пациентов с диабетом перенесли в прошлом инфаркт миокарда. Сопоставимую долю в сравниваемых

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Больные без сахарного диабета (n=38)	Больные с сахарным диабетом (n=34)	p
Возраст, годы (M \pm m)	60,75 \pm 1,53	58,97 \pm 1,43	>0,05
Пол, абс. (%)			
мужчины	29 (76,32 %)	25 (73,53 %)	>0,05
женщины	9 (23,68 %)	9 (26,47 %)	
Гипертоническая болезнь	36 (94,73 %)	33 (97,05 %)	>0,05
Инфаркт миокарда в анамнезе	20 (52,63 %)	18 (52,94 %)	>0,05
Постоянная форма фибрилляции предсердий	8 (21,05 %)	6 (17,65 %)	>0,05
Индекс массы тела, кг/м ² (M \pm m)	28,80 \pm 0,83	30,75 \pm 1,68	>0,05
Окружность талии, см (M \pm m)	94,74 \pm 2,95	97,57 \pm 4,30	>0,05
САД, мм рт. ст. (M \pm m)	148,19 \pm 4,20	148,73 \pm 3,89	>0,05
ДАД, мм рт. ст. (M \pm m)	86,87 \pm 3,63	87,77 \pm 1,82	>0,05
ЧСС, уд/мин (M \pm m)	77,42 \pm 2,75	79,07 \pm 2,11	>0,05
ФК СН (M \pm m)	2,64 \pm 0,14	2,73 \pm 0,10	>0,05

группах составили больные с постоянной формой фибрилляции предсердий. По гемодинамическим показателям, функциональному классу СН значимых различий не установлено (табл. 1).

При включении в исследование все больные получали аспирин (75–100 мг/сут), ингибиторы АПФ в сопоставимых дозах (эналаприл в дозе 5–20 мг/сут или лизиноприл (5–20 мг/сут). 19 (50,00 %) больных без диабета и 16 (47,05 %) больных диабетом принимали β -адреноблокатор бисопролол (2,5–5 мг/сут). 18 (47,36 %) пациентов без диабета и 15 (44,12 %) пациентов с диабетом получали диуретики (гидрохлортиазид и/или фуросемид). Дигоксин (0,125–0,250 мг/сут) был назначен 3 больным без диабета и 2 больным с диабетом. Пациенты с диабетом принимали метформин в дозе 1000–1700 мг/сут и/или гликлазид — 30–60 мг/сут.

У больных без диабета при сохраненной систолической функции левого желудочка уровни sCD14 повышались по отношению к контролю недостоверно ($p > 0,05$). Снижение фракции выброса $< 45\%$ сопровождалось дальнейшим ростом этого показателя, но достоверным это увеличение было только по отношению к контрольной группе (табл. 2).

В отличие от sCD14 ФНО- α у пациентов без диабета оказался значимо больше, чем в контроле и при сохраненной систолической функции, а при систолической дисфункции уровень этого цитокина был достоверно выше не только показателя в группе контроля, но и показателя больных с сохраненной систолической функцией левого желудочка (табл. 2).

При анализе концентраций ЛП-ИК у больных без диабета выявлены достоверные сдвиги только ЛП-IgA: их уровни были повышены у больных с сохраненной систолической функцией левого желудочка, а систолическая дисфункция характеризовалась еще большим возрастанием, статистически

значимым по сравнению и с контролем, и с подгруппой пациентов с сохраненной систолической функцией левого желудочка (табл. 2).

В отличие от пациентов без диабета у больных ИБС с сахарным диабетом 2-го типа уровень sCD14 повышался и при сохраненной систолической функции левого желудочка ($p < 0,05$), а у пациентов с фракцией выброса $\leq 45\%$ концентрация этого медиатора оказалась достоверно выше, чем у больных с фракцией выброса $< 45\%$ (табл. 3). Однако существенных различий при непосредственном сравнении уровней sCD14 у больных с диабетом и без диабета ни при сохраненной систолической функции левого желудочка, ни при его систолической дисфункции не установлено.

Изменения содержания ФНО- α у больных с диабетом носили такой же характер, как и у больных без диабета: уровень этого цитокина в обеих подгруппах был достоверно больше, чем в контрольной группе, а при систолической дисфункции значимо выше, чем при сохраненной систолической функции левого желудочка (табл. 3). Вместе с тем при систолической дисфункции левого желудочка у больных с диабетом сывороточная активность ФНО- α оказалась достоверно больше, чем у больных без диабета ($p < 0,05$).

При анализе изменений уровня ЛП-ИК у больных с сахарным диабетом 2-го типа при сохраненной систолической функции левого желудочка по сравнению с показателем контрольной группы, как и у больных без диабета, выявлено повышение уровня ЛП-IgA. Кроме того, в отличие от больных без диабета у диабетиков повышался уровень еще одного типа ЛП-ИК — с антителами IgG класса ($p < 0,05$), табл. 3. При систолической дисфункции левого желудочка и ЛП-IgA, и ЛП-IgG достоверно возрастали по отношению к показателям подгруппы с со-

Таблица 2. sCD14, ЛП-ИК и ФНО- α у больных ИБС без диабета в зависимости от фракции выброса левого желудочка ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n=15)	I группа, ФВ $> 45\%$ (n=20)	II группа, ФВ $\leq 45\%$ (n=18)
sCD14, мкг/мл	5,56 \pm 0,47	6,74 \pm 0,52 $p > 0,05$	7,88 \pm 0,48 $p < 0,05$; $p_1 > 0,05$
ЛП-IgG, ст. е.	0,99 \pm 0,09	1,16 \pm 0,11 $p > 0,05$	1,17 \pm 0,12 p , $p_1 > 0,05$
ЛП-IgA, ст. е.	0,97 \pm 0,10	1,27 \pm 0,14 $p < 0,05$	1,93 \pm 0,15 $p < 0,01$; $p_1 < 0,05$
ЛП-IgM, ст. е.	1,00 \pm 0,11	1,16 \pm 0,10 $p > 0,05$	1,20 \pm 0,11 p , $p_1 > 0,05$
ФНО- α , пг/мл	17,92 \pm 3,01	26,01 \pm 2,88 $p < 0,05$	35,55 \pm 3,15 $p < 0,05$; $p_1 < 0,01$

Примечание. Различия достоверны при сравнении с показателем: p — контроля; p_1 — больных с ФВ $> 45\%$. Здесь и в табл. 3.

Таблиця 3. sCD14, ЛП-ИК и ФНО- α у больных ИБС с сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от фракции выброса левого желудочка ($M \pm t$)

Показатель	Контроль (n=15)	I группа, ФВ>45 % (n=19)	II группа, ФВ \leq 45 % (n=15)
sCD14, мкг/мл	5,56 \pm 0,47	6,84 \pm 0,46 p<0,05	8,16 \pm 0,51 p, p ₁ <0,05
ЛП-IgG, ст. е.	0,99 \pm 0,09	1,31 \pm 0,10 p<0,05	1,66 \pm 0,16 p<0,01; p ₁ <0,05
ЛП-IgA, ст. е.	0,97 \pm 0,10	1,45 \pm 0,12 p<0,05	1,91 \pm 0,17 p<0,01; p ₁ <0,05
ЛП-IgM, ст. е.	0,99 \pm 0,11	1,18 \pm 0,10 p>0,05	1,21 \pm 0,13 p, p ₁ >0,05
ФНО- α , пг/мл	17,92 \pm 3,01	32,23 \pm 3,02 p<0,01	54,47 \pm 3,51 p<0,001; p ₁ <0,01

храненной систолической функцией левого желудочка. Как и у больных без диабета, у пациентов с диабетом значимых изменений уровня ЛП-IgM не выявлено ни в подгруппе с сохраненной систолической функцией левого желудочка, ни в подгруппе с систолической дисфункцией. Сопоставление уровней ЛП-ИК у больных диабетом и без диабета в сравниваемых подгруппах позволило выявить, что у больных диабетом с систолической дисфункцией левого желудочка уровни ЛП-IgG оказался достоверно выше, чем у больных без диабета (p<0,05), тогда как концентрации ЛП-IgA и ЛП-IgM существенно не различались (p>0,05).

Итак, полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных ИБС с СН при развитии систолической дисфункции левого желудочка независимо от наличия диабета отмечается повышение уровней sCD14, ФНО- α и увеличение концентраций ЛП-ИК, которые включают антитела IgA класса. Вместе с этим у больных сахарным диабетом уровни sCD14 повышаются и при сохраненной систолической функции левого желудочка и соотносятся со снижением фракции выброса в большей степени, чем у больных без диабета, а уровень ФНО- α при систолической дисфункции левого желудочка был достоверно выше, чем у больных без диабета. Специфической особенностью СН у больных диабетом явилось повышение уровня ЛП-IgG, который при систолической дисфункции левого желудочка оказался достоверно больше, чем у больных без диабета.

Оценивая выявленное нами повышение концентрации sCD14, последнюю следует рассматривать не только как маркер активации иммунной системы бактериальными эндотоксинами. Патогенетическое значение sCD14 при СН может определяться тем, что умеренное повышение уровней sCD14 усиливает эндотоксининдуцированную активацию моноцитов, макрофагов, нейтрофилов [11]. sCD14 опосредует активацию

липополисахаридами эндотелиальных, эпителиальных и гладкомышечных клеток, которые не экспрессируют на своей поверхности CD14 или экспрессируют его в небольших количествах [12]. Обращает на себя внимание повышение уровней sCD14 у больных диабетом и при сохраненной систолической функции левого желудочка (т. е. при диастолической дисфункции миокарда). Эти данные позволяют думать о значимости эндотоксиновой активации иммуновоспалительных процессов на более ранних этапах развития миокардиальной дисфункции при сахарном диабете.

ЛП-ИК, как и свободные антитела к модифицированным ЛПНП, рассматриваются в качестве маркера модифицированных ЛПНП [13]. Как отмечалось выше, антитела к ним коррелируют с тяжестью СН и являются предикторами необходимости госпитализаций и смертности [3, 4]. Патогенетический потенциал же антител реализуется при образовании ЛП-ИК и зависит от их изотипа. Наиболее агрессивным пулом являются ЛП-ИК с антителами IgG класса, увеличение которых в циркуляции выявлено нами у больных диабетом как при сохраненной систолической функции левого желудочка, так и при систолической его дисфункции. Образование ЛП-IgG в избыточных количествах приводит к активации моноцитов с последующей секрецией цитокинов, генерацией кислородных радикалов, активацией матриксных металлопротеиназ, индуцибельной NO-синтазы и к непосредственному повреждению эндотелия [13, 14]. Посредством этих механизмов иммунные комплексы могут способствовать снижению сократимости и ремоделированию миокарда, дисфункции эндотелия и, таким образом, к прогрессированию СН. ЛП-ИК с IgA антителами, уровни которых повышались независимо от наличия диабета, также обладают провоспалительным потенциалом, индуцируя активацию моно-

цитов и секрецию ими цитокинов [15]. У антител к окисленно модифицированным ЛПНП класса IgM предполагают наличие протективных свойств: они могут ингибировать захват и процессинг модифицированных ЛПНП антигенпродуцирующими клетками, необходимый для продукции IgG антител [13]. Однако протективные свойства IgM антител к ЛПНП не нашли пока окончательного подтверждения и являются предметом дискуссии. В нашем исследовании существенных изменений уровня ЛП-IgM при СН не выявлено.

Самым важным следствием активации иммунокомпетентных клеток бактериальным эндотоксином, sCD14 и ЛП-ИК при СН является продукция провоспалительных цитокинов, среди которых наиболее детально изучены эффекты ФНО- α . Секреция избыточных количеств этого медиатора приводит к контрактильной дисфункции и ремоделированию миокарда, миокардиальному фиброзу, реиндукции фетального фенотипа миокарда, апоптозу кардиомиоцитов, эндотелиальной дисфункции, миопатии скелетных мышц, сердечной кахексии. Повышение уровней ФНО- α при СН имеет негативное прогностическое значение [1]. С учетом этого установленное нами более выраженное повышение сывороточной активности ФНО- α при систолической дисфункции левого желудочка у больных диабетом может являться одним из факторов, определяющих тяжелое течение и большую частоту неблагоприятных исходов СН при диабете.

Список литературы

1. Волков В. И. Иммуновоспаление и сердечная недостаточность / В. И. Волков, С. А. Серик // Журнал АМН України. — 2008. — Т. 14, № 2. — С. 248–267.
2. Липопротеинсодержащие иммунные комплексы у больных ишемической болезнью сердца при прогрессировании сердечной недостаточности / С. А. Серик, В. И. Волков, Т. А. Ченчик [и др.] // Укр. кардіол. журн. — 2006. — № 1. — С. 35–41.
3. Antibodies to oxidized LDL as predictors of morbidity and mortality in patients with chronic heart failure / G. Charach, J. George, A. Afek [et al.] // J. Card. Fail. — 2009. — V. 15, № 9. — P. 770–774.
4. Usefulness of anti-oxidized LDL antibody determination for assessment of clinical control in patients with heart failure / J. George, D. Wexler, A. Roth [et al.] // Eur. J. Heart Fail. — 2006. — V. 8, № 1. — P. 58–62.
5. Sandek A. The gut and intestinal bacteria in chronic heart failure / A. Sandek, S. D. Anker, S. von Haehling // Curr. Drug Metab. — 2009. — V. 10, № 1. — P. 22–28.
6. Intracellular monocyte cytokine production and CD14 expression are up-regulated in severe vs mild chronic heart failure / V. M. Conraads, J. M. Bosmans, A. J. Schuerwegh [et al.] // J. Heart Lung Transplant. — 2005. — V. 24, № 7. — P. 854–859.
7. Chronic systemic inflammation accompanies impaired ventricular diastolic function, detected by Doppler imaging, in patients with newly diagnosed systolic heart failure (Hellenic Heart Failure Study) / C. Chrysohoou, C. Pitsavos, J. Barbetseas [et al.] // Heart Vessels. — 2009. — V. 24, № 1. — P. 22–26.

Таким образом, результаты проведенного нами сравнения иммуновоспалительной активности при систолической дисфункции левого желудочка у больных с сахарным диабетом 2-го типа и без него могут свидетельствовать о том, что при развитии СН у больных диабетом включаются дополнительные индукторы и механизмы воспалительных процессов, активация которых происходит на более ранних этапах формирования миокардиальной дисфункции. Вероятно, эти особенности иммуновоспалительной активации могут иметь и клинические последствия, обуславливая быстрое прогрессирование СН при диабете.

Выводы

1. У больных ИБС с СН развитие систолической дисфункции левого желудочка как при сахарном диабете 2-го типа, так и без него характеризуется повышением уровней sCD14, ФНО- α и увеличением концентраций ЛП-IgA, однако для диабета была свойственна более выраженная иммуновоспалительная активация.

2. У больных сахарным диабетом 2-го типа, в отличие от больных без диабета, уровни sCD14 повышались и при сохраненной систолической функции левого желудочка и соотносились со снижением фракции выброса в большей степени, чем у больных без диабета.

3. Специфической особенностью СН у больных диабетом явилось повышение уровней ЛП-IgG, которые при систолической дисфункции левого желудочка оказались достоверно больше, чем у больных без диабета.

8. Increased productivity of tumor necrosis factor-alpha in helper T cells in patients with systolic heart failure / S. Satoh, J. Oyama, N. Suematsu [et al.] // *Int. J. Cardiol.* — 2006. — V. 111, № 3. — P. 405–412.
9. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure / M. Rauchhaus, W. Doehner, D. P. Francis [et al.] // *Circulation.* — 2000. — V. 102, № 25. — P. 3060–3067.
10. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / S. Heymans, E. Hirsch, S. D. Anker [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* — 2009. — V. 11, № 2. — P. 119–129.
11. *Van Amersfoort E. S.* Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock / E. S. Van Amersfoort, T. J. Van Berkel, J. Kuiper // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2003. — V. 16, № 3. — P. 379–414.
12. CD14 is an acute-phase protein / S. Bas, B. R. Gauthier, U. Spenato [et al.] // *J. Immunol.* — 2004. — V. 172, № 7. — P. 4470–4479.
13. *Lopes-Virella M. F.* Clinical significance of the humoral immune response to modified LDL / M. F. Lopes-Virella, G. Virella // *Clin. Immunol.* — 2010. — V. 134, № 1. — P. 55–65.
14. *Jancar S.* Immune complex-mediated tissue injury: a multistep paradigm / S. Jancar, M. Sanchez Crespo // *Trends Immunol.* — 2005. — V. 26, № 1. — P. 48–55.
15. *Monteiro R. C.* Role of IgA and IgA fc receptors in inflammation / R. C. Monteiro // *J. Clin. Immunol.* — 2010. — V. 30, № 1. — P. 1–9.

С.А. Серік

РОЗЧИННА ФОРМА CD14, ЛІПОПРОТЕЇНВІСНІ ІМУННІ КОМПЛЕКСИ ТА ФАКТОР НЕКРОЗУ ПУХЛИН- α ПРИ СИСТОЛІЧНІЙ ДИСФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ І БЕЗ НЬОГО

У хворих на ішемічну хворобу серця з серцевою недостатністю при розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка незалежно від наявності діабету підвищувались рівні розчинної форми CD14, фактора некрозу пухлин- α і ліпопротеїнівмісних імунних комплексів з антитілами IgA класу. Але у хворих з цукровим діабетом рівні розчинної форми CD14 збільшувались і при збереженій систолічній функції лівого шлуночка і співвідносилися зі зниженням фракції викиду більшою мірою, ніж у хворих без діабету. Крім того, у пацієнтів з діабетом рівень фактора некрозу пухлин- α при систолічній дисфункції лівого шлуночка був достовірно вище, ніж у хворих без діабету. Тільки у хворих з діабетом було виявлено прогресуюче підвищення ліпопротеїнівмісних імунних комплексів з антитілами IgG класу.

Ключові слова: серцева недостатність, цукровий діабет 2-го типу, імунзапалення.

S.A. Serik

SOLUBLE FORMS OF CD14, LIPOPROTEIN-CONTAINING IMMUNE COMPLEXES AND TUMOR NECROSIS FACTOR- α IN LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE WITH AND WITHOUT TYPE 2 DIABETES MELLITUS

In heart failure patients with ischemic heart disease in left ventricular systolic dysfunction development the levels of soluble CD14, tumor necrosis factor- α and lipoprotein-containing immune complexes with IgA antibodies increased independently of diabetes mellitus presence. But in diabetic patients soluble CD14 level was elevated in preserved left ventricular systolic function too and correlated with the decrease of left ventricular ejection fraction in more degree than in non-diabetic patients. In addition, tumor necrosis factor- α level in diabetics with left ventricular systolic dysfunction was significantly higher than in patients without diabetes. The progressing elevation of the level of lipoprotein-containing immune complexes with IgG antibodies was revealed only in patients with diabetes mellitus.

Key words: heart failure, type 2 diabetes mellitus, immunoinflammation.

Поступила 07.06.11

УДК 616.12-008.46-036.12-053.9-018.74-074

П.Г. Кравчун, Л.А. Лапшина, А.Ю. Титова
Харьковский национальный медицинский университет

ОСОБЕННОСТИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ХСН У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОМОРБИДНОГО ФОНА

Обследовано 112 больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II и III функционального класса, в возрасте от 60 до 92 лет, с гипертонической болезнью, сахарным диабетом в анамнезе, стенокардией и без таковых факторов риска. При исследовании уровня эндотелина-1, нитратов, нитритов, S-нитрозотиола и свободнорадикального окисления установили увеличение уровня эндотелина-1 у больных хронической сердечной недостаточностью и его положительную корреляцию с утяжелением функционального класса хронической сердечной недостаточности, увеличением возраста, наличием гипертонической болезни и сахарного диабета в анамнезе, уменьшением интенсивности метаболизма NO, патогенетическую связь NO-зависимой функции эндотелия и свободнорадикального окисления.

Ключевые слова: *хроническая сердечная недостаточность, эндотелин-1, свободнорадикальное окисление, NO, пожилой и старческий возраст.*

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в общей популяции составляет 0,5–2,0 %, однако среди лиц старше 65 лет она превышает 10 %. ХСН является финалом многих сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующее место, составляя 50–70 % [1–3]. При ХСН имеет место дисфункция эндотелия, проявляющаяся снижением вазодилататорных и нарастанием вазоконстрикторных процессов, активацией системы цитокинов, усилением агрегации и адгезии тромбоцитов, нарушением тромборезистентности сосудистой стенки, преобладанием пролиферативных процессов [4–12]. Центральными составляющими функции эндотелия являются оксид азота и эндотелин. NO — короткоживущая молекула, существующая в организме в течение нескольких секунд, однако для выполнения аутокринных и паракринных функций эта молекула стабилизируется, включаясь в динитрозольные комплексы железа с тиоловыми лигандами или в S-нитрозотиолы, которые затем постепенно высвобождают NO. Такие NO-содержащие лабильные комплексы образуют в тканях физиологически актив-

ное депо NO [5, 13]. Однако функциональное значение S-нитрозотиола как лабильного комплекса-депо оксида азота при ХСН у лиц пожилого и старческого возраста не изучено. NO в гладкомышечных клетках реализует вазодилататорные действия посредством активации цГМФ, после чего в результате окисления образуются метаболиты нитриты (NO₂) и нитраты (NO₃), которые рассматриваются как устойчивые неактивные продукты NO, адекватно отражающие уровень его образования [6, 10–12]. Имеются единичные сообщения об изменении уровня нитратов–нитритов при гипертонической болезни (ГБ), ИБС, ХСН, сахарном диабете (СД) [2–4, 10, 13–21]. Предполагают, что снижение активности синтеза NO является одним из физиологических механизмов старения, так как имеются данные о возрастном угнетении активности NO-синтазы [17, 22]. Вместе с тем информативное значение метаболитов NO, отражающих активность образования и последующего разрушения оксида азота, при ХСН у лиц пожилого и старческого возраста изучено недостаточно. NO также имеет неспаренный электрон на наружной орбите и относится к числу первичных свободных радикалов.

© П.Г. Кравчун, Л.А. Лапшина, А.Ю. Титова, 2011

Несмотря на признание оксидативного стресса важным составляющим механизмом патогенеза ХСН и роли дисбаланса свободнорадикальных нарушений в процессе старения организма [8, 11, 18], недостаточно изученной является связь свободнорадикального окисления (СРО) с NO-зависимыми механизмами дисфункции эндотелия при ХСН у больных пожилого и старческого возраста. Участие эндотелина-1 (ЭТ-1) в развитии ХСН теоретически обосновано: он способствует сужению сосудов, нарушению функции почек, влияет на сократимость миокарда и процессы ремоделирования желудочков сердца и сосудов. Формированию ХСН сопутствует развитие тканевой гипертрофии, ЭТ-1 стимулирует клеточную пролиферацию, обладая митогенной активностью. В клинических исследованиях показано увеличение уровня ЭТ-1 по мере прогрессирования ХСН [7, 20]. Вместе с тем недостаточно изучена роль ЭТ-1 в патогенезе ХСН у лиц пожилого и старческого возраста.

Целью настоящего исследования явилось изучение функционального состояния эндотелия (ЭТ-1, нитратов, нитритов, S-нитрозотиола), интенсивности СРО у больных ХСН ишемической этиологии пожилого и старческого возраста в зависимости от степени тяжести ХСН, возраста и коморбидного фона, в патогенезе которого участвует дисфункция эндотелия: ГБ, СД, ФК стенокардии.

Материал и методы. Обследовано 112 больных ИБС, осложненной ХСН II и III ФК, из них 49 (43,75 %) больных в возрасте 60–74 лет и 63 (56,25 %) пациента в возрасте 75–92 лет, 69 женщин и 43 мужчины. ГБ в анамнезе отмечена у 59 больных (52,7 %), СД был диагностирован у 32 (28,57 %) обследованных, из них СД I типа — у 11 (34,37 %), СД II типа — у 21 (65,62 %) пациента, во всех случаях СД был в стадии компенсации. Стабильная стенокардия II ФК диагностирована у 36 (32,1 %), III ФК — у 33 (29,4 %) больных, у 43 (38,3 %) пациентов клиническая картина стенокардии отсутствовала, 42 (37,5 %) пациента более чем за год до обследования перенесли инфаркт миокарда. Контрольную группу составили 20 некурящих человек в возрасте 55–60 лет, которые классифицировались как практически здоровые, не имеющие отягчающих заболеваний.

Уровень ЭТ-1 определяли иммуноферментным методом с помощью набора реактивов Endothelin (1–21) EIA kit фирмы

«Biomedica» (Австрия), уровень нитритов и нитратов в сыворотке крови — методом диазореакции с реактивом Грисса с последующим колориметрическим определением азосоединения в модификации И.О. Киселика, М.Д. Луцка и Л.Ю. Шевченко [5], уровень S-нитрозотиола — флюориметрическим методом по М. Marzinzin, А.К. Nusler, J. Stadler [23]. Исследование СРО в сыворотке крови проводили методом биохемилюминесценции, индуцированной раствором пероксида водорода с определением показателей интенсивности прооксидантных ($I_{\text{макс.}}$) и антиоксидантных ($I_{\text{кон.}}$) процессов. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistics 5 методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента, корреляционного анализа.

Результаты и их обсуждение. Выявлено повышение уровня ЭТ-1 относительно контроля и в зависимости от ФК ХСН ($p < 0,05$; $p < 0,01$ при сравнении ХСН II и III ФК с контролем), что свидетельствует о более значимой эндотелиальной дисфункции по мере утяжеления ХСН (таблица) с наличием достоверной положительной корреляции между уровнем ЭТ-1 в плазме крови и ФК ХСН ($r = +0,89$; $p < 0,01$). Уровень S-нитрозотиола был достоверно снижен при ХСН II и III ФК в сравнении с контролем, что указывает на депрессию активности образования депо-формы оксида азота. Обращает на себя внимание факт отсутствия различия уровня S-нитрозотиола при сравнении показателей у больных ХСН II и III ФК (таблица). Уровень нитратов и нитритов у больных ХСН II и III ФК был достоверно ниже показателей контрольной группы ($p < 0,05$ в обеих группах по обоим показателям в сравнении с контролем), что соответствует представлению о дефиците образования эндотелиального NO при ИБС, осложненной ХСН, у лиц пожилого и старческого возраста. Обращает на себя внимание тот факт, что уровни нитратов и нитритов при ХСН III ФК, оставаясь ниже контроля, достоверно превышали таковые у больных с ХСН II ФК ($p < 0,01$; $p < 0,05$). Более высокие уровни нитратов и нитритов при ХСН III ФК в сравнении с таковыми при ХСН II ФК найдены в ряде исследований [10, 22, 24]. Предлагается считать одним из возможных объяснений нарастающего уровня метаболитов NO в зависимости от степени тяжести ХСН индукцию NO iNOS в кардиомиоцитах вследствие усугубления ишемических, метаболических,

Показатели ЭТ-1, метаболитов оксида азота и СРО в зависимости от коморбидного фона при ХСН II ФК у больных пожилого и старческого возраста ($M \pm m$)

Группы обследованных	ЭТ-1, фмоль/л	S-нитрозотиол, мг%	Нитраты, мг%	Нитриты, мг%	I _{макс.} , имп/с	I _{кон.} , имп/с
Контроль	0,258±0,370	2,19±0,59	8,0±2,0	4,0±1,0	2200±150	450±50
ГБ						
имеется	0,471±0,540*	1,09±0,54	6,97±0,89*	4,92±0,94	2308±25	433±20
отсутствует	0,330±0,580 [#]	0,93±0,58	6,11±1,01*	3,60±0,81 [#]	1927±30 [#]	568±30 [#]
СД						
имеется	0,596±0,630*	0,96±0,63	7,58±0,98*	5,25±0,71	2719±30	416±30
отсутствует	0,454±0,290 [#]	1,00±0,29	6,25±0,53 [#]	3,59±0,84 [#]	2063±40	482±20
Стенокардия						
отсутствует	0,380±0,330*	1,00±0,42	6,37±0,43*	4,00±0,31	2214±40	449±25
II ФК	0,560±0,830*	1,01±0,48	6,60±0,64*	4,25±0,51	2211±35	526±35
III ФК	0,690±0,860 [#]	1,00±0,21	7,00±0,25*	4,47±0,68 [#]	2096±30	413±30
Возраст, лет						
60–75	0,386±0,730*	0,97±0,73	5,98±0,88*	4,48±0,48	2185±20	472±20
>75	0,632±0,480 [#]	1,00±0,48	4,93±0,56 [#]	3,18±0,53 [#]	1918±20	395±20 [#]

Примечание. Разница достоверна при сравнении: * с контролем; # между группами больных.

иммуновоспалительных процессов с последующей гиперпродукцией NO, о которой свидетельствует увеличение уровня нитритов и нитратов. При оценке интенсивности СРО у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих ХСН II ФК, определено, что уровень I_{макс.}, отражающий интенсивность прооксидантного процесса, был ниже показателя контроля, уровень I_{макс.} при ХСН III ФК был сопоставим с контролем, различия уровней прооксидантов у больных ХСН II и III ФК NYHA были недостоверны. Уровень I_{кон.}, показателя антиоксидантной активности, был достоверно ниже уровня контроля как при ХСН II ФК ($p < 0,05$), так и при ХСН III ФК ($p < 0,05$), однако у больных ХСН III ФК уровень антиоксидантов достоверно превышал таковой у больных ХСН II ФК ($p < 0,05$). Определена положительная корреляция I_{макс.} с содержанием нитритов ($r = +0,67$; $p < 0,05$) и нитратов ($r = +0,56$; $p < 0,05$). Конкордантность изменений метаболизма оксида азота и СРО свидетельствует как о вкладе свободнорадикальных свойств NO в пул субстанций с прооксидантной активностью, так и о существовании взаимосвязи NO-зависимой функции эндотелия и процессов пероксидации.

Уровень ЭТ-1 в группе больных ХСН старше 75 лет достоверно превышал таковой у лиц 60–75 лет ($p < 0,01$), отмечена положительная корреляция между уровнем

ЭТ-1 и возрастом пациентов ($r = +0,83$; $p < 0,01$). При нормальном процессе старения происходит смена и регенерация эндотелиальных клеток с нарушением их функции [7, 16, 17, 20]. Синтез ЭТ-1 повышался в культуре эндотелиальных клеток аорты доноров в возрасте 50 лет и более, при этом экспрессия мРНК ЭТ-1 не отличалась в эндотелиальных клетках аорты у доноров в возрасте 5–50 лет, но повышалась у 76-летних доноров [20]. Уровень ЭТ-1 у больных ХСН в возрастных группах 31–44; 45–59 и 60 лет и более достоверно увеличивался с возрастом [24]. Считают, что увеличение уровня ЭТ-1 с возрастом является физиологическим механизмом, направленным на компенсацию циркуляторных нарушений [17]. Полученные нами результаты подтверждают факт избыточной продукции ЭТ-1 по мере утяжеления ХСН [7, 16, 20], которая усугубляется возрастной дисфункцией эндотелия. Показатель S-нитрозотиола практически не различался в двух возрастных группах, оставаясь достоверно ниже контроля ($p < 0,01$). Уровни нитритов и нитратов у больных ХСН в возрасте старше 75 лет оказались достоверно ниже, чем у пациентов в возрасте 60–75 лет ($p < 0,05$). Найдена сильная отрицательная корреляция между уровнем нитритов и увеличением возраста пациентов ($r = -0,89$; $p < 0,05$). По данным D. Lyons et al., такой маркер дис-

функции эндотелия, как синтез NO, у лиц старше 75 лет в крови был в 4 раза ниже, чем у лиц 25-летнего возраста, что позволило считать дефицит NO одним из физиологических механизмов старения. У лиц пожилого возраста отмечалось уменьшение эндотелийзависимой вазодилатации, более выраженное при наличии ИБС, что может быть следствием снижения выработки эндотелиального релаксирующего фактора — NO [16, 17]. Таким образом, снижение уровня нитратов–нитритов у больных ХСН ишемической этиологии с возрастом отражает сочетание физиологической и усугубляющей ее патологической дисфункции эндотелия. Показатели интенсивности СРО ($I_{\text{макс.}}$, $I_{\text{кон.}}$) в возрасте 60–75 лет были в пределах контроля, у больных старше 75 лет — достоверно ниже как контроля, так и показателя группы больных 60–75 лет ($p < 0,05$). Отрицательная корреляция наблюдалась между прооксидантным показателем СРО $I_{\text{макс.}}$ и увеличением возрастного критерия. Так, в группе лиц от 60 до 74 лет корреляция составила $r = -0,45$ ($p < 0,05$), в группе больных старше 75 лет — $r = -0,54$ ($p < 0,05$). Известно, что генерация высокореакционных форм кислорода в СРО является физиологическим процессом, своеобразным необходимым звеном метаболизма, обеспечивающим нормальную жизнедеятельность организма, модификацию физико-химических свойств биологических мембран, обмен веществ, аккумуляцию и биотрансформацию энергии, защитные функции, микробицидное действие, влияние на иммунитет [8, 11, 18]. С возрастом интенсивность обменных процессов уменьшается, что и нашло отражение в полученных нами данных о снижении активности $I_{\text{макс.}}$ и $I_{\text{кон.}}$ в более старшей возрастной группе. Таким образом, у больных ХСН на фоне ИБС с возрастом нарастает степень эндотелиальной дисфункции. Об этом свидетельствует положительная корреляция между уровнем ЭТ-1 и возрастом больных и наличие более глубокой депрессии образования NO с отрицательной корреляцией между уровнем нитритов и возрастом больных. Положительная корреляция между снижением уровня нитритов и $I_{\text{макс.}}$ в группах больных ХСН, разделенных по возрасту, позволяет считать, что NO вносит существенный вклад в интенсивность СРО как свободный радикал, а также демонстрирует функциональную связь уровня образования NO в эндотелии с прооксидантной активностью.

У больных, страдающих ГБ, в сравнении с пациентами без ГБ в анамнезе даже на фоне ХСН уровень ЭТ-1 оказался достоверно выше ($p < 0,05$) и имела место положительная корреляция между уровнем ЭТ-1 и ГБ ($r = +0,67$; $p < 0,05$), что свидетельствует о непосредственном участии ЭТ-1 в патогенезе ГБ. Показатель S-нитрозотиола у обследованных пациентов с ГБ был достоверно ниже нормы и не отличался от показателя больных ХСН без ГБ. Уровни нитратов и нитритов у больных с ГБ в анамнезе были на 12,4 и 26,8 % выше, чем у больных без ГБ ($p < 0,05$, $p < 0,01$ соответственно), имеется положительная корреляция между уровнями нитратов ($r = +0,31$; $p < 0,05$) и нитритов с ГБ ($r = +0,65$; $p < 0,05$). По данным [14, 15, 22–24], при ГБ угнетение эндотелийзависимого расслабления сосудов в значительной степени связано с абсолютным или относительным дефицитом NO, что проявляется в снижении концентрации нитритов и нитратов. Однако при ГБ может наблюдаться и увеличение уровня нитритов–нитратов, что было показано в экспериментальных и клинических работах [4, 13, 14]. Предполагается, что увеличение концентрации конечных продуктов распада NO связано с активацией iNOS, которая во много раз усиливает генерацию NO [4]. В нашем исследовании следует учесть, что ГБ сочетается с ИБС, ХСН, пожилым возрастом больных, аддитивный эффект этих факторов риска дисфункции эндотелия также может быть причиной активации iNOS и увеличенного образования NO. Наличие очень слабой отрицательной корреляции между наличием ГБ и $I_{\text{кон.}}$ ($r = -0,21$; $p < 0,05$) и положительной — между наличием ГБ и $I_{\text{макс.}}$ ($r = +0,23$; $p < 0,05$) свидетельствует о том, что у лиц пожилого и старческого возраста с ХСН при наличии ГБ имеет место увеличение напряжения прооксидантной и ослабление антиоксидантной защиты относительно показателей у больных без ГБ в анамнезе. При ХСН с ГБ отмечена положительная корреляция средней степени между уровнем нитритов и $I_{\text{макс.}}$ ($r = +0,57$; $p < 0,05$), между уровнем нитратов и $I_{\text{макс.}}$ ($r = +0,52$; $p < 0,05$). Избыточное образование свободных радикалов занимает важную позицию в дисфункции эндотелия и ремоделировании сердца и сосудов при ГБ. Реактивные формы кислорода влияют на рост, структуру, сократительные и дилататорные свойства сосудов, что в значительной степени зависит от равновесия между O_2 и NO. В

условиях усиленной генерации O_2 , характерной для гипертензии, O_2 захватывает NO с образованием пероксинитрита ($ONOO^-$), оказывающего повреждающее действие [21, 22]. Мы полагаем, что при ХСН в сочетании с ГБ, ИБС, возрастным фактором оксидативный стресс и увеличенное образование NO являются неблагоприятной комбинацией, усугубляющей дисфункцию эндотелия и деструктивные процессы.

У больных ХСН пожилого и старческого возраста по мере повышения ФК стенокардии происходит увеличение уровня ЭТ-1: при стенокардии II ФК уровень ЭТ-1 был на 32,2 % больше, чем у больных без стенокардии, при III ФК — на 45 % больше ($p < 0,05$) (таблица). Увеличение содержания ЭТ-1 в крови пациентов с ХСН со стенокардией свидетельствует об усилении его образования и высвобождения эндотелием коронарных сосудов в связи с их атеросклеротическим поражением, что согласуется с данными [19]. Уровень S-нитрозогиолина в группах больных ХСН без стенокардии, со стенокардией II и III ФК не различался между собой и был достоверно ниже уровня контроля ($p < 0,05$). В группах больных ХСН без стенокардии и страдающих стенокардией II и III ФК показатели нитратов были ниже уровня контроля. Уровень нитратов у больных стенокардией II ФК был на 3,5 % ($p > 0,05$) выше, у больных стенокардией III ФК — на 9 % ($p > 0,05$) выше, чем показатель нитратов у пациентов без стенокардии: уровень нитратов при стенокардии III ФК был на 5,8 % ($p > 0,05$) выше, чем у пациентов со стенокардией II ФК. Уровень нитритов в группах больных без стенокардии, со стенокардией II и III ФК был сопоставим между группами и с контролем. По данным В.Н. Коваленко и др., снижение уровня стабильных метаболитов NO и активности NO-синтазы найдено у больных АГ, ИБС и их сочетанием. По мнению авторов, атеросклеротический процесс сопровождается оксидативным стрессом, в результате образовавшийся пероксинитрит ($ONOO^-$) индуцирует нитрозилирование белков крови по тирозиновым остаткам. Снижение уровня нитритов–нитратов может свидетельствовать как о дисфункции эндотелия, так и о степени тяжести оксидативного стресса [15]. При наличии стенокардии у пациентов отмечалась недостоверная тенденция к снижению уровня прооксидантов с увеличением ФК стенокардии. Уровень антиоксидантной активности у больных без стенокардии со-

ответствовал показателю контроля, у пациентов со стенокардией II ФК уровень $I_{кон.}$ был на 14,6 % ($p < 0,05$) выше показателя у больных без стенокардии. Уровень $I_{кон.}$ при стенокардии III ФК был на 21,5 % ниже показателя у больных со стенокардией II ФК ($p < 0,05$). Таким образом, у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих ХСН ишемической этиологии, при наличии стенокардии II ФК отмечалась недостоверная активация антиоксидантных процессов, что можно связать с усилением адаптационных реакций организма в этой ситуации. При стенокардии III ФК отмечалась тенденция к снижению антиоксидантной защиты $I_{кон.}$, что отражает дезадаптацию процессов пероксидации.

При наличии СД у больных ХСН пожилого и старческого возраста был увеличен уровень ЭТ-1, который достоверно превышал показатель у больных без СД ($p < 0,05$), при этом уровень ЭТ-1 в плазме крови больных ХСН коррелировал с наличием СД [21]. Гипергликемия активирует в эндотелиальных клетках протеинкиназу C, что может вызывать увеличение выработки ЭТ-1, а также сосудосуживающих простагландинов, АПФ, которые оказывают непосредственное или опосредованное повреждающее действие на сосудодвигательную реактивность [3, 11, 32]. Показатели S-нитрозогиолина у обследованных пациентов ХСН с СД были достоверно ниже нормы и не отличались от больных ХСН без СД. Показатели метаболизма оксида азота у больных ХСН с наличием СД превышали таковые у больных без СД. Так, уровень нитратов у больных с СД оказался на 17,6 % ($p < 0,05$) выше, нитритов — на 31,6 % ($p < 0,01$), чем у пациентов, не имеющих СД в анамнезе. Установлена положительная корреляция средней степени между нитратами и СД ($r = +0,59$; $p < 0,05$), нитритами и СД ($r = +0,63$; $p < 0,05$). При наличии СД отмечалось существенное увеличение уровня прооксидантов относительно показателя у больных без СД в анамнезе ($p < 0,01$), положительная корреляция между уровнем нитритов и $I_{макс.}$ ($r = +0,61$; $p < 0,05$), нитратов и $I_{макс.}$ ($r = +0,57$; $p < 0,05$). Уровень антиоксидантов ($I_{кон.}$) при ХСН с СД был достоверно снижен по сравнению с таковым у пациентов без СД на 13,7 % ($p < 0,05$). По данным В.В. Братусь, Т.В. Талаевой, у больных СД II типа с ИБС установлено значительное повышение уровней нитритов–нитратов, активности CuZn–СОД, содержания ТБК-активных субстанций и

снижение уровней цГМФ, т. е. нарушение системы оксидативного стресса сочеталось со значительным увеличением уровней нитритов–нитратов. При СД II типа гипергликемия ассоциировалась с повышением биосинтеза NO, о чем судили по увеличению уровня нитритов–нитратов, и активацией перекисного окисления липидов, что позволило считать оксидативный стресс индуктором увеличения содержания NO при СД II типа [13, 18, 22]. Нарушение метаболизма глюкозы ведет к гликозилированию белков и образованию конечных продуктов гликозилирования. Связывание этих продуктов с соответствующими рецепторами вызывает активацию СРО в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов. Усиление СРО является одним из триггерных факторов, ведущих к повреждению эндотелия и нарушению его NO-продуцирующей функции [3]. Прямым следствием повышенной концентрации глюкозы является усиленная экспрессия iNOS, что способствует активации пероксидазных ферментов и циклооксигеназы с продукцией свободных радикалов. Таким образом, у больных ХСН пожилого и старческого возраста при наличии СД наблюдается существенное увеличение уровня нитритов–нитратов, активности прооксидантных и снижение антиоксидантных процессов, причем эти изменения были значительно ярче показателей других подгрупп (ФК ХСН, возраст, ГБ, стенокардия в анамнезе).

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о существенном дисбалансе эндотелиальной функции при ХСН ишемической этиологии у больных пожилого и старческого возраста, причиной которого могут быть возрастные изменения морфологии и функции эндотелиоцитов, уменьшение экспрессии генов, коморбидный фон, включающий такие наиболее частые возрастные виды дисфункции эндотелия, как ГБ, СД, стенокардия, атеросклероз. При ХСН образуется сложная мультифакториальная синергическая система дисфункции эндотелия, которая проявляется избыточным однонаправленным при всех видах коморбидной патологии образованием ЭТ-1, разным диапазоном изменения синтеза NO, который сочетается с изменениями интенсивности СРО. Уровень ЭТ-1 является наиболее вариабельным показателем, который прогрессивно увеличивается в зависимости от возраста, ФК ХСН. Аддитивный вклад в увеличение синтеза

вазоконстриктора при ХСН у больных пожилого и старческого возраста вносят ГБ, СД и стенокардия (атеросклероз), которые имеют собственные механизмы активации образования ЭТ-1. Уровень S-нитрозотиола, являющегося депо-формой NO, при ХСН у больных пожилого и старческого возраста был ниже контроля, при наличии у больных ГБ, СД, стенокардии в анамнезе, а также в разных возрастных группах уровень S-нитрозотиола практически не менялся, что свидетельствует об относительной стабильности или инертности этого показателя. При ХСН у больных пожилого возраста снижение уровня нитратов и нитритов является неблагоприятным фактором, свидетельствующим о метаболическом истощении NO-зависимой функции эндотелия. Обнаружены разные механизмы участия NO-зависимой функции эндотелия в патогенезе ХСН в зависимости от ФК ХСН, возраста и коморбидного фона: достоверно более низкие уровни нитритов в возрасте более 75 лет по сравнению с показателями у больных 60–75 лет и достоверно более высокие — при ХСН III ФК в сравнении с ХСН II ФК, у больных с ГБ, СД в анамнезе, отсутствие значимых изменений при стенокардии. Относительное увеличение уровней метаболитов NO при более тяжелых клинических состояниях может быть связано с включением экспрессии iNOS и образованием NO, значительно превышающим количество, индуцируемое eNOS. Избыток NO может иметь компенсаторное значение, направленное на улучшение перфузии тканей, однако на определенном этапе NO может приобретать деструктивный характер воздействия, подавляя продукцию эндотелиального NO и угнетая работу сердца. Параллельно с системой генерации NO изменяется интенсивность прооксидантных процессов с относительным дефицитом антиоксидантной активности, что подтверждает связь NO и процессов пероксидации при ХСН и сопутствующей коморбидной патологией у больных пожилого и старческого возраста.

Выводы

1. У больных ХСН пожилого и старческого возраста установлено повышение уровня ЭТ-1, который закономерно нарастал и положительно коррелировал с утяжелением ФК ХСН, увеличением возраста, наличием ГБ и СД в анамнезе.

2. ХСН на фоне ИБС у больных пожилого и старческого возраста сопровождается снижением образования депо NO (S-нитро-

зотиола) и конечных продуктов метаболизма NO (нитритов и нитратов), что свидетельствует об уменьшении интенсивности метаболизма NO и отражает свойственную ХСН депрессию синтеза NO.

3. При разных клинических вариантах дисфункции эндотелия у больных ХСН пожилого и старческого возраста уровни нитритов и нитратов менялись неоднозначно: имела место отрицательная корреляция

метаболизма NO с возрастом и положительная — с ФК ХСН, наличием ГБ и СД в анамнезе.

4. У больных ХСН пожилого и старческого возраста положительная корреляция между уровнем нитритов и $I_{\text{макс}}$ (прооксидантный показатель), определяемая в зависимости от ФК ХСН, возраста, наличия ГБ и СД, отражает патогенетическую связь NO-зависимой функции эндотелия и СРО.

Список литературы

1. Безруков В. В. Здоровье пожилых в Украине / В. В. Безруков // Doctor. — 2002. — № 5. — С. 5–8.
2. Билецкий С. В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы / С. В. Билецкий // Український медичний часопис. — 2008. — № 2 (8). — С. 23–25.
3. Малая Л. Т. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы / Л. Т. Малая, Ю. Г. Горб. — Харьков : Торсинг, 2002. — 768 с.
4. Hogg N. Biological chemistry and clinical potential of S-nitrosothiols / N. Hogg // Free Radio Biol. Med. — 2004. — V. 28. — P. 1478–1486.
5. Киселик І. О. Особливі визначення нітратів та нітритів у крові хворих на вірусні гепатити та жовтяниці іншої етіології / І. О. Киселик, М. Д. Луцик, Л. Ю. Шевченко // Лабораторна діагностика. — 2001. — № 3. — С. 43–45.
6. Бобров В. А. Метаболизм оксида азота и эндотелиальная дисфункция у больных с эссенциальной гипертензией с признаками ремоделирования левого желудочка / В. А. Бобров, И. Г. Фирсова // Укр. кардіол. журн. — 2010. — № 3. — С. 15–18.
7. Ванін А. Ф. Оксид азота — регулятор клеточного метаболизма / А. Ф. Ванін // Соросовский образовательный журнал. — 2001. — Т. 7, № 11. — С. 7–12.
8. Li H. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease / H. Li, U. Forstermann // J. Pathol. — 2000. — № 90. — P. 244–254.
9. Бобров В. А. Метаболизм оксида азота и резистентность к инсулину у больных с эссенциальной гипертензией и ремоделированием левого желудочка на фоне длительной антигипертензивной терапии / В. А. Бобров, В. И. Зайцева, И. Г. Фирсова // Укр. кардіол. журн. — 2010. — № 6. — С. 7–10.
10. Impaired nitric oxide-mediated vasodilatation and total nitric oxide production in healthy old age / D. Lyons, S. Roy, M. Patel [et al.] // Clin. Science. — 2006. — V. 97, № 1. — P. 519–525.
11. Механізми розвитку дисфункції ендотелію та її роль у патогенезі ішемічної хвороби серця / О. О. Абрагамович, А. Ф. Файник, О. В. Нечай [та ін.] // Укр. кардіол. журн. — 2007. — № 4. — С. 81–87.
12. Воронков Л. Г. Хронічна серцева недостатність : практичний посібник / Л. Г. Воронков. — К. : Четверта хвиля, 2004. — 198 с.
13. Драпкина О. М. Оксид азота и сердечная недостаточность / О. М. Драпкина, В. Т. Ивашкин // Тер. архив. — 2005. — № 11. — С. 62–68.
14. Ковалева О. Н. Состояние системы оксида азота при формировании гипертензивного сердца / О. Н. Ковалева, О. А. Нижегородцева // УКЖ. — 2003. — № 3. — С. 71–75.
15. Нарушение функции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией / В. Н. Коваленко, Н. М. Гулая, Т. В. Семикопная [и др.] // Укр. кардіол. журн. — 2002. — № 3. — С. 5–8.
16. Thomas B. Nitric oxide and its role in health and diabetes / B. Thomas // J. Clin. Invest. — 2003. — № 97. — P. 274–278.
17. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острыми коронарными синдромами — распространенность, значение для прогноза и выбора тактики лечения / А. Н. Пархоменко, Я. М. Лугай, О. И. Иркин [и др.] // Укр. кардіол. журн. — 2010. — № 1. — С. 25–29.
18. Коркушко О. В. Деякі механізми розвитку ендотеліальної дисфункції при старінні / О. В. Коркушко, В. Ф. Сагач, В. Ю. Лішневська // Фізіол. журн. — 2004. — Т. 50, № 2. — С. 43–48.
19. Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни / О. М. Моисеева, Л. А. Александрова, И. В. Емельянов [и др.] // Consilium Medicum. — 2003. — Т. 9, № 6. — С. 17–23.
20. Клиническая значимость показателей эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и гемостаза у больных инфарктом миокарда / О. Л. Барабаш, В. В. Кашталап, В. Н. Каретникова [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2007. — № 2. — С. 28–33.

21. Намаканов Б. А. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии — фактор риска сердечно-сосудистых осложнений / Б. А. Намаканов, М. М. Расулов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — Т. 9, № 6. — С. 17–23.

22. Поливода С. Н. Роль оксидативного стресса и нарушения метаболизма оксида азота при гипертонической болезни / С. Н. Поливода, А. А. Черепок // Серце і судини. — 2007. — № 4. — С. 39–44.

23. NO in serum and urine in patients with 2 type diabetes mellitus with or without microalbuminuria: relation to tubular filtration / В. Apakkan Aksun, В. Ozmen, D. Ozmen [et al.] // J. Diabetes Complication. — 2003. — Nov.-Dec. — V. 17 (6). — P. 343–348.

24. Hopfner R. L. Endothelin: emerging role in diabetic vascular complications / R. L. Hopfner, V. Gopalakrishnan // Diabetologia. — 2004. — V. 42. — P. 1389–1394.

П.Г. Кравчун, Л.А. Лапшина, Г.Ю. Титова

ОСОБЛИВОСТІ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ ПРИ ХСН У ХВОРИХ ПОХИЛОГО І СТАРЕЧОГО ВІКУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД КОМОРБІДНОГО ТЛА

Обстежено 112 пацієнтів, хворих на хронічну серцеву недостатність II та III функціонального класу, від 60 до 92 років, з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом в анамнезі, стенокардією і без таких факторів ризику. При дослідженні рівня ендотеліну-1, нітратів, нітритів, S-нітросотіолу та вільнорадикального окиснення визначили збільшення рівня ендотеліну-1 у хворих на хронічну серцеву недостатність та його позитивну кореляцію з підвищенням тяжкості функціонального класу хронічної серцевої недостатності, збільшенням віку, наявністю гіпертонічної хвороби та цукрового діабету в анамнезі, зменшення інтенсивності метаболізму NO, патогенетичний зв'язок NO-залежної функції ендотелію та вільнорадикального окиснення.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, ендотелін-1, вільнорадикальне окиснення, NO, похилий та старечий вік.

P.G. Kravchun, L.A. Lapshina, A.Yu. Titova

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION PECULIARITIES IN PATIENTS OF ELDERLY AGE WITH CHRONIC HEART FAILURE DEPENDING ON COMORBIDE DISEASES

112 patients of elderly age from 60 to 92 years old with chronic heart failure of II and III functional classes, with hypertensive disease and diabetes mellitus, angina pectoris and without these factors were examined. The results of investigation of endothelin-1, nitrates, nitrites, S-nitrosothiol, and free radical oxygenation showed rising of endothelin-1 level in patients with chronic heart failure and it's positive correlation with rising of functional classes of chronic heart failure, increasing of the age, accompanying hypertensive disease and diabetes mellitus in anamnesis, decreasing intensity of NO metabolism, pathogenetic connection of NO-depending function of endothelium and free radical oxidation.

Key words: chronic heart failure, endothelin-1, free radical oxygenation, NO, elderly age.

Поступила 05.04.11

УДК 616.12-021.2:616.12.008.31

А.Н. Фомич, Т.П. Яблучанская

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

ОРТОСТАТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ЧАСТОТЫ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ПОКАЗАТЕЛИ КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТОЯННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Изучена связь между типами ортостатических реакций (ОР) частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) и функциональными показателями гемодинамики у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП). Обследовано 73 пациента (32 мужчины и 41 женщина) в возрасте (55 ± 15) лет с длительностью ФП (6 ± 5) лет. У пациентов с ФП встречались все типы ОР ЧЖС с преобладанием позитивных (41 %) над негативными (34 %) и отсутствующими (25 %). Квалифицированные позитивные ОР ЧЖС встречались у 27 %, негативные — у 40 % пациентов. Высокая частота встречаемости гемодинамически неблагоприятных негативного и отсутствующего типов ОР ЧЖС, в том числе и квалифицированных, у пациентов с ФП требует более пристального внимания к ним с более тщательным обследованием и врачебным менеджментом.

Ключевые слова: ортостатические реакции, частота желудочковых сокращений, фибрилляция предсердий.

Фибрилляция предсердий (ФП) — один из самых распространенных видов аритмий [1], частота встречаемости которой увеличивается с возрастом [2–4]. ФП является серьезной социальной и медицинской проблемой как одна из ведущих причин развития сердечной недостаточности (СН). Кроме того, ФП ассоциируется с повышенным риском развития инсульта и более высокой общей смертностью, ухудшением качества жизни больных и значительным увеличением расходов на лечение [5–12].

Важное прогностическое значение для течения и исходов ФП имеет функциональное состояние системы кровообращения, прежде всего ее функциональных резервов, информативным методом определения которых являются ортостатические пробы и исследование вариабельности сердечного ритма (ВСР) [4, 10]. Исследование ортостатических реакций (ОР) частоты сердечных сокращений (ЧСС) кардиологических больных позволяет оценить полноценность регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы, своевременно диагностировать, а значит, оптимизировать существующие методы лечения, они до сих пор при ФП изучены мало [7].

Целью работы было изучение функциональных показателей кровообращения при различных типах ОР частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) у пациентов с ФП для разработки предложений по повышению эффективности ее диагностики и лечения.

Материал и методы. На базе кардиологического отделения центральной клинической больницы «Укрзалізниці» и городской поликлиники № 6 обследовано 73 пациента (32 мужчины и 41 женщина) в возрасте (55 ± 15) лет. Все пациенты имели постоянную форму ФП (далее ФП) длительностью (6 ± 5) лет. Артериальная гипертензия (АГ) имела место у 62 пациентов. АГ 1-й степени наблюдалась у 10 пациентов, 2-й степени — у 32, 3-й степени — у 20. АГ II стадии была диагностирована у 51 пациента и III стадии — у 11, АГ I стадии не было. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) имела место у 58 пациентов. Стабильная стенокардия напряжения I функционального класса (ФК) была у 26, II ФК — у 32, III ФК не было. 5 пациентов имели постинфарктный кардиосклероз, 47 — диффузный. У 11 пациентов была СН I ФК, у 39 — СН II ФК, у 12 — СН III ФК. СН I стадии диагностирована у 33 пациентов, IIА стадии — у 29, СН IIБ и III стадии

© А.Н. Фомич, Т.П. Яблучанская, 2011

не было. В исследование не включали пациентов со стабильной стенокардией напряжения IV ФК, острым коронарным синдромом, СН IV ФК.

Оценивали средние значения систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) лежа и стоя; ЧЖС в покое — бради- (менее 60 уд/мин), нормо- (60–90 уд/мин) и тахисистолическую ФП (более 90 уд/мин); фракцию изгнания (ФИ) левого желудочка (ЛЖ) (<40 %, 40–50 % и ≥50 %); конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ (<55 мм, ≥55 мм); конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ (<38 мм, ≥38 мм); толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ в диастолу (≤11 мм, >11 мм); размер левого предсердия (ЛП) (≤40 мм, >40 мм), продолжительность комплекса QRS (укороченный <0,08 мс, нормальный 0,08–0,1 мс, классифицированный удлиненный >0,1 мс); продолжительность интервала QT (≤320 мс, 321–440 мс, >440 мс); минимальные и максимальные значения TP, VLF, LF, HF лежа и стоя и их процентилю 25, 50, 75 %.

Регистрацию ЭКГ и ВСР проводили на компьютерном электрокардиографе «Cardiolab+ 2000». Продолжительность комплекса QRS и QT измеряли в отведениях II, V1, V5, V6 (три последовательных комплекса) с выбором максимального значения для отведения и зарегистрированных комплексов. Оценивали следующие показатели ВСР: Total Power (TP) — общую мощность спектра, Very Low Frequency (VLF) — мощность спектра очень низких частот, Low Frequency (LF) — мощность спектра низких частот, High Frequency (HF) — мощность спектра высоких частот (мс²) — на интервалах продолжительностью 5–7 минут. Эхокардиографические показатели (КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, ТЗСЛЖ в диастолу, переднезадний размер ЛП, ФИ ЛЖ) определяли с помощью эхокардиографа «Logic Book XR».

ОР ЧЖС и АД оценивали по данным их измерений на 3-й минуте клиностаза (лежа) и на 3-й минуте после перехода в ортостаз (стоя). Пациентов делили на группы и относили к одному из трех типов в зависимости от изменений показателей ЧЖС: 1-й тип — отсутствие ОР ЧЖС (изменения ЧЖС в диапазоне до ±5 %); 2-й тип — позитивный (увеличение ЧЖС на 5 % и более) и 3-й тип — негативный (снижение ЧЖС на 5 % и более). Увеличение или снижение ОР ЧЖС на ≥15 % классифицировали как квалифицированное. САД и ДАД измеряли по методу Короткова тонометром Microlife BP2B10.

Данные заносили в базу Microsoft Excel 2010. Для статистической оценки результатов использовали параметрические критерии: среднее значение — (M) и стандартное отклонение — (sd). Для определения статистических различий показателей в сформированных группах и подгруппах пациентов применяли t-критерий Стьюдента, при отсутствии нормального распределения — непараметрический U-критерий Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение. В изученной популяции пациентов с постоянной формой ФП выявлены все типы ОР ЧЖС. У 41 % пациентов имел место позитивный тип, у 34 % — негативный, а у 25 % пациентов ОР ЧЖС отсутствовала. Квалифицированных позитивных ОР ЧЖС — 27 %, негативных — 40 %.

Результаты изучения функциональных показателей кровообращения при различных типах ОР ЧЖС у пациентов с ФП представлены в таблице.

Наиболее высокие цифры САД и ДАД как лежа, так и стоя наблюдались при отсутствии ОР ЧЖС, промежуточные значения — при негативных, а низкие — при позитивных ОР ЧЖС.

ЧЖС менее 60 уд/мин наблюдалась только в группе пациентов с позитивной ОР ЧЖС. Наиболее высокие цифры ЧЖС в покое наблюдались при негативном типе, более низкие — при позитивном и отсутствии ОР ЧЖС.

В подгруппе с ФИ <40 % наибольшие значения она имела при негативных ОР ЧЖС, более низкие — при позитивных и отсутствии ОР ЧЖС. В подгруппе с ФИ 40–50 % наибольшее значение она имела при позитивных ОР ЧЖС, более низкие — при негативных и отсутствии ОР ЧЖС. При ФИ ≥50 % она была больше при негативном типе ОР ЧЖС, промежуточные значения — при позитивном и низкие — при отсутствии ОР ЧЖС.

В подгруппе с КДР <55 мм при всех типах ОР ЧЖС существенных различий не наблюдалось, а при КДР ≥55 мм наибольшие значения демонстрировал позитивный, промежуточные — негативный, а самые низкие — отсутствующий тип ОР ЧЖС.

В подгруппе с КСР <38 мм он был наибольшим при негативном типе, промежуточным — при отсутствующем, меньшим — при позитивном типе ОР ЧЖС, а в подгруппе с КСР ≥38 мм наблюдалась прямо противоположная картина — наибольший КСР

при позитивном типе ОР, промежуточный — при отсутствующем, меньший — при негативном типе ОР ЧЖС.

Существенных различий размеров ТЗСЛЖ в диастолу при всех типах ОР ЧЖС не отмечалось.

В подгруппе с размером ЛП ≤ 40 мм он был наибольшим при негативном типе ОР, промежуточным — при позитивном и наименьшим — при отсутствии ОР ЧЖС, а при ЛП > 40 мм наибольший размер также отмечался при негативном типе ОР ЧЖС, промежуточный — при отсутствующем, а наименьший — при позитивном.

В подгруппе с QRS $< 0,08$ мс при всех типах ОР ЧЖС он был примерно одинаковым, а при продолжительности QRS (0,08–

0,10) мс он был больше при позитивном типе ОР, промежуточным — при негативном и наименьшим — при отсутствии ОР ЧЖС. В подгруппе с QRS $> 0,1$ мс он был наибольшим при негативном типе, промежуточным — при позитивном и наименьшим — при отсутствии ОР ЧЖС.

В изученной популяции QT всех пациентов находился в пределах 321–440 мс, наибольшим он был при позитивном типе ОР ЧЖС, промежуточным — при негативном и наименьшим — при изотензивном.

Наибольшие значения TR_{\min} лежа наблюдались при позитивном, промежуточные — при негативном и наименьшие — при отсутствии ОР ЧЖС. Наибольшие значения TR_{\max} лежа наблюдались при негатив-

Функциональные показатели при различных типах ОР ЧЖС у пациентов с ФП, (M \pm sd), max, min, %

Показатели		Тип ОР ЧЖС				
		позитивный		отсутствие	негативный	
		всего	квалиф.		всего	квалиф.
САД, мм рт. ст.	лежа	147 \pm 22	146 \pm 22	165 \pm 21*	157 \pm 30	169 \pm 32
	стоя	145 \pm 22	142 \pm 14	165 \pm 23*	162 \pm 26*	169 \pm 31
ДАД, мм рт. ст.	лежа	100 \pm 15	96 \pm 16	108 \pm 13	104 \pm 19	111 \pm 24
	стоя	98 \pm 13	99 \pm 14	106 \pm 9*	102 \pm 17	106 \pm 18
ЧСС, уд/мин	< 60	58 \pm 1	58 \pm 1	–	–	–
	60–90	77 \pm 10	84 \pm 5	81 \pm 8	77 \pm 8	76 \pm 9
	> 90	106 \pm 14	100 \pm 12	109 \pm 15	110 \pm 18	114 \pm 22
<i>Показатели ЭХО-КГ</i>						
ФИ, %	< 40	34 \pm 5	35 \pm 1	33 \pm 4	37 \pm 1	–
	40–50	46 \pm 3	45 \pm 2	43 \pm 4	–	–
	≥ 50	59 \pm 7	57 \pm 1	54 \pm 2	60 \pm 7	59 \pm 4
КДР, мм	< 55	48 \pm 7	45 \pm 8	49 \pm 7	47 \pm 6	48 \pm 1
	≥ 55	61 \pm 5	64 \pm 1	57 \pm 1	59 \pm 1	–
КСП, мм	< 38	31 \pm 5	25 \pm 3	32 \pm 5	33 \pm 5	34 \pm 2
	≥ 38	43 \pm 4	44 \pm 5	42 \pm 2	39 \pm 1	–
ТЗСЛЖ в диастолу, мм	≤ 11	10,0 \pm 0,7	–	10,5 \pm 0,8	9,6 \pm 1,2	10,5 \pm 0,5
	> 11	13,7 \pm 1,5	13,2 \pm 0,9	12,0 \pm 0,5	13,0 \pm 1,5	12,0 \pm 0,5
ЛП, мм	≤ 40	35,0 \pm 3,8	34,0 \pm 4,4	33,0 \pm 3,4	37,0 \pm 1,4 [#]	37,5 \pm 2,0
	> 40	44,0 \pm 2,7	43,0 \pm 0,5	46,0 \pm 4,5	47 \pm 5	44,0 \pm 0,5
<i>Показатели ЭКГ</i>						
QRS, мс	$< 0,08$	0,070 \pm 0,006	0,070 \pm 0,007	0,070 \pm 0,008	0,070 \pm 0,006	0,070 \pm 0,007
	0,08–0,1	0,090 \pm 0,004	0,080 \pm 0,005	0,086 \pm 0,004	0,087 \pm 0,006	0,090 \pm 0,007
	$> 0,1$	0,110 \pm 0,006	–	0,10 \pm 0,01	0,13 \pm 0,01 [#]	0,1180 \pm 0,0007
QT, мс	≤ 320	–	–	–	–	–
	321–440	396 \pm 17	395 \pm 18	388 \pm 22*	390 \pm 25	376 \pm 31
	> 440	–	–	–	–	–

Продолжение таблицы

Показатели			Тип ОР ЧЖС				
			позитивный		отсутствие	негативный	
			всего	квалиф.		всего	квалиф.
<i>Показатели ВСР</i>							
ТР, мс ²	лежа	min	2607,5	2607,5	1498,2	2351,8	2351,8
		max	38331,7	13130,6	47463	57396,3	28253,2
		P ₂₅	6306,55	6521,525	6291,425	4891,975	3717,4
		P ₅₀	9773,15	8421,5	10001,5	10703,7	7047,4
		P ₇₅	14633,03	12017,53	20418,98	19733,55	14143,5
	стоя	min	988,7	1939,7	1239,2	1944,1	1944,1
		max	33154,3	33154,3	58487,9	64471,7	36551,5
		P ₂₅	3682,9	2617,1	5329	5023	4995,75
		P ₅₀	6498,8	3985,1	8935,3	9678,2	8310,25
		P ₇₅	13806	11587,7	11663,4	15474,1	16792,33
VLF, мс ²	лежа	min	52,6	52,6	108	211,1	211,1
		max	5408,8	1129,1	7391	15246,5	15246,5
		P ₂₅	609	439,2	781,425	605,775	408,1
		P ₅₀	832,2	762,6	1056,8	1073,65	964,1
		P ₇₅	1599,2	881,95	2083,45	1915,15	1669,9
	стоя	min	186,9	222,1	192	176,8	176,8
		max	14498,7	14498,7	6977,1	9170,2	9156,4
		P ₂₅	416	375,75	636,625	502	417,35
		P ₅₀	1109,8	571,5	988,4	1253,8	1017,5
		P ₇₅	1525,5	1242,55	1562,375	2358	2360,25
LF, мс ²	лежа	min	74,8	74,8	391,2	421,3	421,3
		max	13044,9	4026,3	13847,3	17118,8	6155,2
		P ₂₅	1464,4	1097,15	1542,95	1283,8	1102,5
		P ₅₀	2122,8	1974,8	2571,4	2805,25	1685,6
		P ₇₅	4026,3	3027,1	5616,775	4608,5	4183,6
	стоя	min	163,3	193,8	286,6	576,1	576,1
		max	5404,4	3812,3	16602,5	17258,2	9861
		P ₂₅	852,9	652,9	1833,9	1368,5	1226,1
		P ₅₀	2049,3	852,9	2992,1	2765,7	1705,1
		P ₇₅	3743,4	2692,8	4062,3	4230,075	3896
HF, мс ²	лежа	min	510,6	510,6	985,4	149,6	149,6
		max	21403,2	8207,7	28973,5	30299,6	13931,8
		P ₂₅	2954,8	2733,55	3834,775	2970,025	1959,9
		P ₅₀	4482,1	4366,8	5770,35	5921,55	4473,3
		P ₇₅	8143,7	7092,2	11527,4	9985,825	6393
	стоя	min	355,9	1088	752,1	1188,9	1188,9
		max	9693,9	6890,6	32495,6	34726,9	16810,2
		P ₂₅	2136,4	1323,05	2637	2705,9	2768
		P ₅₀	3670,5	2136,4	5724,7	5517,4	5117,75
		P ₇₅	6866,1	4875,5	7891,2	8840,1	8587,725

Примечание. p<0,01; различия достоверны в текущих значениях против зоны: * позитивного типа ОР ЧЖС; # отсутствующего типа ОР ЧЖС.

ном типе ОР ЧЖС, промежуточные — при отсутствующем и наименьшие — при позитивном. В процентиле 25 ТР была наибольшей при позитивном типе ОР ЧЖС, промежуточной — при отсутствующем и наименьшей — при негативном. В процентиле 50 ТР была наибольшей при негативном, промежуточной — при отсутствующем и наименьшей — при позитивном типе ОР ЧЖС. В 75 процентиле наибольшее значение ТР наблюдалось при отсутствующем типе, промежуточное — при негативном, а наименьшее — при позитивном типе ОР ЧЖС. Наибольшие значения TR_{\min} и TR_{\max} стоя имели место при негативном типе ОР ЧЖС, промежуточные — при отсутствующем и наименьшие — при позитивном. В процентиле 25 ТР стоя была наибольшей при отсутствующем типе ОР ЧЖС, промежуточной — при негативном и наименьшей — при позитивном. В процентилях 50 и 75 ТР одинаково была наибольшей при негативном типе ОР ЧЖС, промежуточной — при отсутствующем и наименьшей — при позитивном.

Наибольшие значения VLF_{\min} и VLF_{\max} лежа одинаково наблюдались при негативном типе ОР ЧЖС, промежуточные — при отсутствующем, а наименьшие — при позитивном. В процентиле 25 VLF была наибольшей при отсутствующем типе, промежуточной — при позитивном и наименьшей — при негативном типе ОР ЧЖС. В процентиле 50 VLF была наибольшей при негативном типе ОР ЧЖС, промежуточной — при отсутствующем и наименьшей — при позитивном. В 75 процентиле наблюдалось наибольшее значение VLF при отсутствии ОР ЧЖС, промежуточное — при негативном типе ОР ЧЖС, а наименьшее — при позитивном. Стоя наибольшие значения VLF_{\min} регистрировались при отсутствии ОР, промежуточные — при позитивном типе ОР ЧЖС, а наименьшие — при негативном. VLF_{\max} стоя была наибольшей при позитивном типе ОР, промежуточной — при негативном и наименьшей — при отсутствии ОР ЧЖС. В процентиле 25 VLF стоя была наибольшей при отсутствии ОР, промежуточной — при негативном типе ОР ЧЖС и наименьшей — при позитивном. В процентиле 50 VLF стоя была наибольшей при негативном типе ОР ЧЖС, промежуточной — при позитивном и наименьшей — при отсутствующем. В 75 процентиле наблюдалось наибольшее значение VLF стоя при отсутствии ОР, промежуточное — при негативном ти-

пе, а наименьшее — при позитивном типе ОР ЧЖС.

Наибольшие значения LF_{\min} и LF_{\max} лежа одинаково наблюдались при негативном типе ОР ЧЖС, промежуточные — при отсутствующем, а наименьшие — при позитивном. В процентиле 25 LF лежа была наибольшей при отсутствии ОР, промежуточной — при позитивном и наименьшей — при негативном типе ОР ЧЖС. В процентиле 50 LF была наибольшей при негативном, промежуточной — при отсутствующем и наименьшей — при позитивном типе ОР ЧЖС. В 75 процентиле наблюдалось наибольшее значение LF при отсутствующем типе, промежуточное — при негативном, а наименьшее — при позитивном типе ОР ЧЖС. Стоя наибольшие значения LF_{\min} и LF_{\max} одинаково регистрировались при отсутствующем типе, промежуточные — при позитивном, а наименьшие — при негативном типе ОР ЧЖС. В процентилях 25 и 50 LF стоя одинаково была большей при отсутствии, промежуточной — при негативном типе ОР ЧЖС и наименьшей — при позитивном. В 75 процентиле наибольшее значение LF стоя наблюдалось при негативном типе, промежуточное — при отсутствующем, а наименьшее — при позитивном типе ОР ЧЖС.

Наибольшие значения HF_{\min} лежа демонстрировала при отсутствии ОР, промежуточные — при позитивном типе, а наименьшие — при негативном типе ОР ЧЖС. Наибольшая HF_{\max} лежа отмечалась при негативном типе ОР ЧЖС, промежуточная — при отсутствующем, а наименьшая — при позитивном. В процентилях 25 и 75 HF лежа была наибольшей при отсутствующем типе ОР ЧЖС, промежуточной — при негативном и наименьшей — при позитивном. В процентиле 50 HF лежа была наибольшей при отсутствующем и наименьшей — при позитивном типе ОР ЧЖС. Стоя наибольшие значения HF_{\min} , HF_{\max} , в процентилях 25 и 75 одинаково регистрировались при негативном типе, промежуточные — при отсутствующем, а наименьшие — при позитивном типе ОР ЧЖС. В 50 процентиле наибольшее значение HF наблюдалось при отсутствии ОР, промежуточное — при негативном типе, а наименьшее — при позитивном типе ОР ЧЖС.

Данные о связи различных типов ОР ЧЖС с функциональными показателями системы кровообращения в мировой литературе резко ограничены. ОР ЧСС изучались в

основном при синусовом ритме у здоровых лиц и пациентов с различной соматической патологией [10, 13]. Ранее нами было продемонстрировано, что при ФП имеют место все типы ОР ЧЖС, что подтверждают данные [7]. В соответствии с этими данными при ФП вегетативная регуляция сердечной биомеханики полностью не утрачена, что позволяет использовать ВСП для изучения клинического менеджмента ФП [4].

В изученной нами популяции пациентов с ФП позитивный тип ОР ЧЖС характеризовался наиболее низкими значениями САД и ДАД, высокой ФИ в диапазоне 40–50 %, наибольшими КДР и КСР, наименьшим размером ЛП в диапазоне >40 мм, наибольшей шириной QRS в диапазоне 0,08–0,10 мс, наибольшей шириной QT в диапазоне 321–440 мс, высокой TR_{\min} лежа и в 25 процентиле и VLF_{\max} стоя, остальные показатели ВСП были самыми низкими по сравнению с таковыми при других типах ОР ЧЖС.

Для негативного типа ОР ЧЖС характерными были средние значения САД и ДАД, наибольшие показатели ФИ в диапазонах <40 и >50 %, наименьшие показатели КДР, наибольший КСР в диапазоне <38 мм, и наименьший — в диапазоне ≥ 38 мм; наибольшие значения ЛП, более широкие QRS в диапазоне >0,1 мс, наибольшие показатели TR_{\max} лежа и в 50 процентиле, TR_{\min} и TR_{\max} стоя и в 50–75 процентилях, VLF_{\min} и VLF_{\max} лежа и в 50 процентиле, LF_{\min} и LF_{\max} лежа и стоя, HF_{\max} лежа и HF_{\min} и HF_{\max} и в 75 процентиле стоя.

При отсутствующей ОР ЧЖС отмечались самые высокие показатели САД и ДАД, наибольшая ЧЖС в покое, наименьшая ФИ, наименьшие показатели КСР, наименьшая продолжительность QRS в диапазоне <0,08 и >0,1 мс, наименьшая продолжительность QT, наименьшая TR_{\min} лежа и наибольшая — в 75 процентиле, наибольшая VLF_{\min} стоя и в 25 процентиле, наиболь-

шая HF_{\min} лежа и в 25 и 75 процентилях, наибольшая HF в 25 процентиле стоя.

Обращают на себя внимание высокие САД и ДАД, наличие ФИ <40 % во всех группах пациентов вне зависимости от типа ОР ЧЖС, $QRS > 0,1$ мс и высокие значения показателей спектра низких и очень низких частот в клино- и ортостазе при негативном и отсутствующем типах ОР ЧЖС.

В связи с высоким прогностическим значением этих факторов для фатальных сердечно-сосудистых осложнений с ФП они требуют более пристального к себе внимания с более тщательным обследованием и врачебным менеджментом.

Выводы

1. У пациентов с фибрилляцией предсердий встречались все типы ортостатических реакций частоты желудочковых сокращений с преобладанием позитивных (41 %) над негативными (34 %) и отсутствующими (25 %). Имела место высокая частота квалифицированных негативных (40 %) и позитивных (27 %) ортостатических реакций частоты желудочковых сокращений.

2. Негативный и отсутствующий типы ортостатических реакций частоты желудочковых сокращений оказались более неблагоприятными в отношении более высоких систолического и диастолического артериального давления, большей частоты желудочковых сокращений, более высоких показателей спектра низких и очень низких частот вариабельности сердечного ритма и меньшей фракцией изгнания.

3. Высокая частота встречаемости гемодинамически неблагоприятных негативного и отсутствующего типов ортостатических реакций частоты желудочковых сокращений, в том числе и квалифицированных, у пациентов с фибрилляцией предсердий требует более пристального внимания к ним с более тщательным обследованием и врачебным менеджментом.

Список литературы

1. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure / H.-R. Neuberger, C. Mewis, D. J. van Veldhuisen [et al.] // *European Heart J.* — 2007. — V. 28 (21). — P. 2568–2577.
2. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A. John Camm Chairperson, Paulus Kirchhof, Gregory Y. H. Lip [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2010. — № 31. — P. 2369–2429.
3. Lin Y. Incremental changes in QRS duration predict mortality in patients with atrial fibrillation / Y. Lin, Y. Liu, C. Chu // *Pacing Clin. Electrophysiol.* — 2009. — V. 32 (11). — P. 1388–1394.
4. Мартимьянова Л. А. Вариабельность сердечного ритма при фибрилляции предсердий в условиях острой фармакологической пробы с пропранололом / Л. А. Мартимьянова // *Вісник Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна. Серія «Медицина»* // *Варіабельність серцевого ритму: матеріали міжнар. симпозиуму.* — 2003. — Вип. 5, № 581. — С. 67.

5. Дзяк Г. В. Современная диагностика и лечение нарушений ритма сердца [Электронный ресурс] / Г. В. Дзяк // *Материалы научно-практической конференции*, 12–14 июня 2009 г., г. Киев // *Здоров'я України*. — 2009. — № 13–14. — С. 30–31. — Режим доступа к журн. : <http://health-ua.com/articles/3780.html>.
6. Сычев О. С. Фибрилляция предсердий — потенциально летальная аритмия. Распространенность, причины развития и последствия фибрилляции предсердий / О. С. Сычев, Н. Н. Безюк // *Здоров'я України*. — 2009. — Лист. — С. 20–21.
7. Мартимьянова Л. А. Устойчивость параметров variability сердечного ритма у больных с постоянной формой мерцательной аритмии в пятиминутных интервалах измерений / Л. А. Мартимьянова, Н. В. Макиенко // *Вестник Харьковского национального университета им. В. Н. Каразина. Серия «Медицина»*. — 2000. — Вып. 1, № 494. — С. 71–75.
8. Макиенко Н. В. Качество жизни в оценке эффективности терапии постоянной формы фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / Н. В. Макиенко, Н. И. Яблчанский, О. Ю. Бычкова // *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. — 2004. — Т. 5, № 3. — С. 462–465.
9. Коваленко В. Н. Фибрилляция предсердий: инновационные изменения в подходах к лечению [Электронный ресурс] / В. Н. Коваленко // *Материалы научно-практической конференции «Лечение фибрилляции предсердий на основе инновационных фармакотерапевтических технологий»*, 10 июня 2010 г., г. Киев // *Здоров'я України*. — 2010. — № 11–12 (240–241). — С. 15–16. — Режим доступа к журн. : http://health-ua.com/pics/pdf/2010_11_12/15-16.pdf.
10. Stewart J. M. Orthostatic Intolerance [Электронный ресурс] / J. M. Stewart, M. S. Medow // *Emedicine*. — 2009. — Oct. 5. — Режим доступа : <http://emedicine.medscape.com/article/902155-overview>.
11. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study / J. Heeringa, D. Kuip, A. Hofman [et al.] // *European Heart J.* — 2006. — V. 27 (8). — P. 949–953.
12. The relationship between stature and the prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction / I. Hanna, B. Heeke, H. Bush [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — V. 47. — P. 1683–1688.
13. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): a diagnostic Dilemma / K. Soliman, S. Sturman, P. Sarkar [et al.] // *British J. of Cardiology*. — 2010. — № 17 (1). — С. 36–39.

Г.М. Фомич, Т.П. Яблчанська

ОРТОСТАТИЧНІ РЕАКЦІЇ ЧАСТОТИ ШЛУНОЧКОВИХ СКОРОЧЕНЬ І ПОКАЗНИКИ КРОВООБИГУ У ПАЦІЄНТІВ З ПОСТІЙНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

Вивчено зв'язок між типами ортостатичних реакцій (ОР) частоти шлуночкових скорочень (ЧШС) і функціональними показниками гемодинаміки у пацієнтів з постійною формою фібрилляції передсердь (ФП). Обстежено 73 пацієнти (32 чоловіки і 41 жінка) у віці (55±15) років з тривалістю ФП (6±5) років. У пацієнтів з ФП зустрічалися всі типи ОР ЧШС з переважанням позитивних (41 %) над негативними (34 %) і відсутніми (25 %). Кваліфіковані позитивні ОР ЧШС зустрічалися у 27 %, негативні — у 40 % пацієнтів. Висока частота зустрічальності гемодинамічно несприятливих негативного і відсутнього типів ОР ЧШС, в тому числі й кваліфікованих, у пацієнтів з ФП вимагає більш пильної уваги до них з більш ретельними обстеженням і лікарським менеджментом.

Ключові слова: ортостатичні реакції, частота шлуночкових скорочень, фібрилляція передсердь.

G.M. Fomych, T.P. Yabluchanska

ORTHOSTATIC REACTIONS OF VENTRICULAR RATE AND HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH PERMANENT ATRIAL FIBRILLATION

A relationship between types of orthostatic reactions (OR) of ventricular rate (VR) and functional haemodynamics indices of permanent atrial fibrillation (AF) has been studied. 73 patients (32 men and 41 women) aged (55±15) years with AF history of (6±5) years were examined. All types of OR were registered in studied sample. Positive OR of VR prevailed (41 %), negative and absent OR of VR have been registered more rarely (34 and 25 % respectively). Qualified positive OR of VR have been registered in 27 %, negative — in 40 % of patients. High incidence of hemodynamically adverse negative and absent OR of VR types including qualified in patients with AF requires great attention with more thorough examination and management.

Key words: orthostatic reaction, heart rate, atrial fibrillation.

Поступила 21.03.11

УДК 616.12-021.2:616.12.008.33

Ю.А. Чёрная, Н.И. Яблчанский

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

ОРТОСТАТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ЭТАПАХ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТОЯННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Изучены частотные соотношения различных типов ортостатических реакций САД на этапах терапии антиаритмическими препаратами у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий. Частота более благоприятных гипертензивных ортостатических реакций САД увеличивалась при терапии бета-адреноблокаторами и амиодароном и снижалась при терапии дигоксином и антагонистами кальция. Сделан вывод о том, что в контроле частоты желудочковых сокращений у пациентов с фибрилляцией предсердий антиаритмическими препаратами приоритет должен отдаваться бета-адреноблокаторам и амиодарону при использовании антиаритмических препаратов других групп в тактических целях.

Ключевые слова: ортостатические реакции систолического артериального давления, фибрилляция предсердий, антиаритмические препараты, контроль частоты желудочковых сокращений.

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенная аритмия [1], представляющая серьезную социальную проблему в связи с высокой частотой тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности [2], а также с необходимостью частых госпитализаций данной группы пациентов [3].

Ортостатические реакции (ОР) артериального давления (АД) являются объективным и простым в исполнении методом оценки вегетативной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. Гипотензивные ОР АД связаны с риском развития острого коронарного синдрома и инсульта [4–6] и гипертензивные — с риском развития «немых» инсультов у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [7, 8]. Имеются данные об утяжелении течения АГ и более высоком риске ночных инсультов у пациентов с изотензивными ОР АД [9]. Антиаритмическая терапия является основным методом контроля частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) при постоянной ФП, однако ее влияние на частотное соотношение различных типов ОР систолического АД (САД) у пациентов до сих пор не изучено.

Целью работы явилось изучение влияния используемых для контроля ЧЖС различных антиаритмических препаратов на частотное соотношение различных типов ОР САД у пациентов с ФП для разработки предложений по улучшению качества диагностики и лечения.

Материал и методы. На базе Харьковской городской поликлиники № 6 Московского района обследовано 77 пациентов (35 женщин и 42 мужчины) с постоянной формой ФП. Средний возраст пациентов — $(67,9 \pm 10,0)$ лет. Средняя продолжительность ФП — (8 ± 7) лет. АГ имела место у 65 пациентов: АГ I степени — у 10 больных, АГ II степени — у 33, АГ III степени — у 22 человек, ишемическая болезнь сердца отмечалась у 56 человек. Постинфарктный кардиосклероз имел место у 7 человек, диффузный — у 18. Критерием исключения было наличие у пациентов стабильной стенокардии напряжения IV ФК, острого коронарного синдрома, сердечной недостаточности IV ФК и АГ IIB стадии.

САД и ДАД измеряли по методу Короткова полуавтоматическим тонометром MicroLife BP2BIO в положениях сидя, лежа и стоя. По изменениям САД в ортостатиче-

© Ю.А. Чёрная, Н.И. Яблчанский, 2011

ской пробе на 3-й минуте перехода с положения лежа в положение стоя пациентов относили к одному из трех типов реакции: тип 1 — гипертензивный (повышение САД более чем на 5 %); тип 2 — изотензивный (изменения САД в пределах ± 5 %); тип 3 — гипотензивный (снижение САД на 5 % и более), квалифицированные ОР — снижение или повышение САД в ортостатической пробе более чем на 20 %. Контроль ЧЖС осуществляли по результатам регистрации ЭКГ на компьютерном электрокардиографе «Cardiolab+ 2000».

Терапию ФП проводили в соответствии с Рекомендациями рабочей группы по нарушениям сердечного ритма Украинского научного общества кардиологов 2010 года, терапию АГ — в соответствии с Рекомендациями Украинского общества кардиологов по профилактике и лечению АГ 4-го пересмотра (2009 г.), терапию ИБС — в соответствии с методическими рекомендациями по медикаментозному лечению стабильной стенокардии Ассоциации кардиологов Украины 2007 и 2008 годов. По показаниям использовались антиаритмические (амиодарон, дигоксин, бета-блокаторы — БАБ, антагонисты кальция — АК), антигипертензивные (ингибиторы АПФ, АК, сартаны), антитромботические (ацетилсалициловая кислота, тиенопиридины, варфарин), диуретические препараты (салуретики, антагонисты альдостерона) и статины (аторвастатин, симвастатин).

Согласно Рекомендациям рабочей группы по вопросам ведения ФП Европейского общества кардиологов (2010 г.) использовались критерии жесткого (достижение ЧЖС покоя 60–80 уд/мин) и мягкого (ЧЖС покоя менее 110 уд/мин) контроля ЧЖС. Контроль ЧЖС и ОР САД проводили до лечения, спустя 2 недели, 1 месяц и 6 месяцев от начала лечения.

В зависимости от назначенного лечения пациентов относили к одной из групп: 1-я — пациенты, принимающие БАБ; 2-я — пациенты, принимающие амиодарон; 3-я — больные, леченные АК; 4-я — больные, принимающие дигоксин; 5-я — пациенты, принимающие БАБ + амиодарон.

Данные заносили в базу Microsoft Excel 2010. Статистическую оценку результатов проводили параметрическими с оценкой среднего (M) и стандартного отклонения (sd) и непараметрическими с оценкой частоты в процентах (P) и его ошибки (p) методами. Достоверности различий между группами

для параметрических критериев определяли с помощью t-критерия Стьюдента и для непараметрических — с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение. До начала терапии у пациентов с ФП наблюдались все типы ОР САД. Наиболее частым (47 %) был изотензивный, более редким (29 %) — гипертензивный и наиболее редким (24 %) — гипотензивный тип ОР САД. Квалифицированные гипотензивные ОР САД встречались в 3 % случаев, квалифицированные гипертензивные ОР САД не наблюдались.

Все антиаритмические препараты обеспечили контроль ЧЖС у пациентов с ФП.

Изменения частоты встречаемости различных типов ОР САД у пациентов с ФП на этапах антиаритмической терапии представлены в таблице.

При лечении пациентов БАБ в течение 6 месяцев наблюдалась тенденция к увеличению частоты гипертензивных (более физиологичных) ОР САД с 29,5 % через 2 недели от начала лечения до 62 % через 6 месяцев от начала лечения за счет уменьшения частоты изо- и гипотензивных (менее физиологичных) ОР САД с 52 до 26 % и с 18,5 до 12,0 % соответственно.

При лечении амиодароном наблюдалось постепенное увеличение частоты гипертензивных ОР САД с 20 до 60 % за счет снижения частоты гипотензивных ОР САД с 40 до 0 %. Частота изотензивных ОР САД после некоторого подъема через 1 месяц, спустя 6 месяцев сравнялась с таковой через 2 недели от начала лечения (40 %).

При лечении пациентов АК частота гипертензивных ОР САД оставалась невысокой и через 6 месяцев отмечалось их полное отсутствие. Частота изотензивных ОР САД также снизилась у данных больных до 30 % к концу наблюдения. Частота гипотензивных ОР САД на фоне приема АК возросла с 20 до 70 %.

При терапии комбинацией БАБ и амиодарона частота гипертензивных ОР САД возросла с 40 до 50 % за счет снижения частоты изотензивных ОР САД. Частота гипотензивных ОР САД на этапах терапии изменялась мало, однако гипотензивные квалифицированные ОР САД, имевшие место в начале терапии, спустя 6 месяцев не наблюдались.

В группе лиц, принимающих дигоксин, закономерностей в изменении частоты встречаемости различных типов ОР САД выявлено не было. Так, через 1 месяц от начала лечения частота гипер- и гипотензив-

Частота встречаемости различных типов ОР САД у пациентов с ФП на этапах терапии, ($P \pm p$) %

Этап терапии	Тип ОР САД	Группы терапии				
		БАБ	амиодарон	АК	БАБ + амиодарон	дигоксин
2 недели	Гипертензивный	29,5±5,6	20,0±10,3	20,0±8,1	40,0±24,4	25±11
	Изотензивный	52,0±9,7	40,0±21,5	60,0±27,4	40,0±24,4	44,0±12,8
	Гипотензивный					
	всего	18,5±7,6	40,0±21,5	20,0±8,1	20±11	31±12
	квалиф.	0	0	0	20±11	6,0±2,1
1 месяц	Гипертензивный	54,0±17,6	30,0±18,9	30,0±12,2	50,0±17,3	20,0±4,8
	Изотензивный	28,0±15,8	70,0±24,6	60,0±18,1	25,0±14,1	60±19
	Гипотензивный					
	всего	18,0±9,5	0	0	25,0±14,1	20,0±4,8
	квалиф.	0	0	0	0	0
6 месяцев	Гипертензивный	62,0±24,5	60,0±29,8	0	50±21	30±15
	Изотензивный	26,0±7,7	40±17	30,0±15,6	30,0±12,9	40,0±16,3
	Гипотензивный					
	всего	12,0±2,8	0	70,0±35,2	20,0±9,4	30±15
	квалиф.	0	0	0	0	0

ных ОР САД немного снизилась (с 25 до 20 % и с 31 до 20 % соответственно) за счет увеличения числа изотензивных ОР САД (с 44 до 60 %). Однако на фоне длительного приема препарата частота гипер- и гипотензивных ОР САД возросла (до 30 %) за счет снижения частоты изотензивных ОР САД.

Наши данные о существовании различных типов ОР САД у пациентов с ФП соответствуют таковым у пациентов с синусовым ритмом [10], что свидетельствует о сохранении при ней нейрогуморальной регуляции сердца.

Как показали результаты нашего исследования, различные препараты неодинаково влияют на частотные соотношения ОР САД. БАБ и амиодарон благоприятно влияли на них, увеличивая частоту более благоприятных гипертензивных ОР, тогда как на фоне приема дигоксина и АК возрастала частота менее благоприятных гипо- и изотензивных ОР САД.

Выводы

1. У пациентов с фибрилляцией предсердий встречались все типы ортостатических реакций систолического артериального давления, среди которых преобладали изотензивные (47 %) над гипер- (29 %) и гипотензивными (24 %). Квалифицированные гипотензивные ортостатические реакции

систолического артериального давления составили 3 % всех ортостатических реакций.

2. Все способы антиаритмической терапии обеспечили контроль частоты желудочковых сокращений у пациентов с фибрилляцией предсердий, при этом более благоприятные изменения ортостатических реакций систолического артериального давления достигались при терапии бета-адреноблокаторами и амиодароном за счет увеличения частоты гипертензивных, а антагонисты кальция и дигоксин оказывали на них негативное влияние, увеличивая относительную частоту гипо- и изотензивных ортостатических реакций систолического артериального давления.

3. В контроле частоты желудочковых сокращений у пациентов с фибрилляцией предсердий антиаритмическими препаратами приоритет должен отдаваться бета-адреноблокаторам и амиодарону при использовании антиаритмических препаратов других групп в тактических целях.

Перспективы дальнейших исследований

Представляется перспективным изучение влияния антиаритмических препаратов на ортостатические реакции диастолического артериального давления в целях оптимизации диагностики и лечения пациентов с фибрилляцией предсердий.

Список літератури

1. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A. John Camm Chairperson, Paulus Kirchhof, Gregory Y. H. Lip [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2010. — № 31. — P. 2369–2429.
2. A population-based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew / S. Stewart, C. L. Hart, D. J. Hole, J. J. McMurray // *Paisley Study Am. J. Med.* — 2002. — № 113. — P. 359–364.
3. *Сычев О.С.* Фибрилляция предсердий — потенциально летальная аритмия. Распространенность, причины развития и последствия фибрилляции предсердий / О. С. Сычев, Н. Н. Безюк // *Здоров'я України.* — 2009. — С. 20–21.
4. *Eigenbrodt M. L.* Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987–1996 / M. L. Eigenbrodt, K. M. Rose, D. J. Couper // *Stroke.* — 2000. — № 10. — P. 2307–2313.
5. *Sahni M.* A clinical physiology and pharmacology evaluation of orthostatic hypotension in elderly / M. Sahni, D. T. Lowenthal, J. Meuleman // *Internat. Urology and Nephrology.* — 2005. — № 37. — P. 669–674.
6. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / K. M. Rose, M. L. Eigenbrodt, R. L. Biga [et al.] // *Circulation.* — 2006. — № 114. — P. 630–638.
7. *Гарькавий П.А.* Типи ортостатичних реакцій і показники діастолічного артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією / П. А. Гарькавий, А. Ю. Єгорова, М. І. Яблчанський // *Вісник ХНУ ім. В. Н. Каразіна.* — 2006. — № 738. — С. 75–79.
8. Orthostatic hypertension. Patogenetic studies / D. H. Streeten, G. H. Anderson, F. D. Thomas [et al.] // *Hypertension.* — 1985. — № 7. — 196–203.
9. *Єгорова А. Ю.* Эффективность терапии амлодипином у пациентов с артериальной гипертензией с изо- и гипертензивными типами ортостатических реакций / А. Ю. Єгорова // *Медицина сьогодні і завтра.* — 2009. — № 2. — С. 45–50.
10. *Гарькавий П.О.* Типи ортостатичних реакцій систолічного артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / П. О. Гарькавий, А. Ю. Єгорова, М. І. Яблчанський // *Вісник ХНУ ім. В. Н. Каразіна.* — 2007. — № 774. — С. 89–93.

Ю.А. Чорна, М.І. Яблчанський

ОРТОСТАТИЧНІ РЕАКЦІЇ СИСТОЛІЧНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ НА ЕТАПАХ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ПОСТІЙНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

Вивчені частотні співвідношення різних типів ортостатичних реакцій САТ на етапах терапії антиаритмічними препаратами у пацієнтів з постійною формою фібриляції передсердь. Частота більш сприятливих гіпертензивних ортостатичних реакцій САТ збільшувалась при терапії бета-адреноблокаторами та аміодароном та знижувалась при терапії дигоксином та антагоністами кальцію. Зроблено висновок про те, що в контролі частоти шлуночкових скорочень у пацієнтів з фібриляцією передсердь антиаритмічними препаратами пріоритет повинен бути відданий бета-адреноблокаторам та аміодарону при використанні антиаритмічних препаратів інших груп у тактичних цілях.

Ключові слова: ортостатичні реакції систолічного артеріального тиску, фібриляція передсердь, антиаритмічні препарати, контроль частоти шлуночкових скорочень.

Yu.A. Chorna, N.I. Yabluchanskiy

ORTHOSTATIC REACTIONS OF SYSTOLIC BLOOD PRESSURE AT THE STAGES OF THERAPY IN PATIENTS WITH PERMANENT FORM OF ATRIAL FIBRILLATION

A correlation between different types of orthostatic reactions of blood pressure frequencies at the stages of antiarrhythmic therapy in patients with permanent form of atrial fibrillation has been studied. The frequency of more favorable hypertensive orthostatic reactions of blood pressure has been increased during the therapy with beta-blockers and amiodarone and decreased during the therapy with digoxine and antagonists of calcium. A conclusion that in VR's control with antiarrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation the priority has to be given to beta-blockers and amiodarone with the use of antiarrhythmic drugs of other groups in tactic aims has been made.

Key words: orthostatic reactions of blood pressure, atrial fibrillation, antiarrhythmic drugs, ventricular rate's control.

Поступила 18.03.11

ПЕДІАТРІЯ

УДК 616.98:579.835.12]-053.2-039.35-06:[616.33+616.342]-036.1

*О.П. Волосовець, С.Д. Салтанова**Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ***ВПЛИВ РЕІНФЕКЦІЇ *HELICOBACTER PYLORI* У ДІТЕЙ
З ДОСЯГНУТОЮ ЕРАДИКАЦІЄЮ
НА КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ
ХРОНІЧНИХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

Подано дані щодо впливу реінфекції *H. pylori* впродовж 12 місяців після антигелікобактерної терапії у дітей з досягнутою ерадикацією на клініко-морфологічні прояви хронічних гастродуоденальних захворювань. Виявлено, що в групі дітей з досягнутою ерадикацією і реінфекцією *H. pylori* впродовж 12 місяців після антигелікобактерної терапії повернення клінічних проявів хронічних гастродуоденальних захворювань спостерігалось частіше, ніж у групі дітей з досягнутою ерадикацією і без реінфекції *H. pylori*. Частота прогресування, регресування запальних змін слизової оболонки шлунка (СОШ) і повної редукції запалення СОШ у групах з реінфекцією *H. pylori* впродовж 12 місяців після антигелікобактерної терапії і без неї розрізнялась достовірно. Результати дослідження продемонстрували доцільність оцінювання через 12 місяців після лікування *H. pylori*-статусу дітей з досягнутою ерадикацією, тому що у 47,38 % хворих з реінфекцією *H. pylori* повернення клінічних проявів не було, але при цьому у всіх 47,38 % спостерігались випадки або прогресування запальних змін СОШ, або відсутності регресії запальних змін СОШ.

Ключові слова: хронічні гастродуоденальні захворювання, діти, реінфекція *H. pylori*, клініко-морфологічні прояви хронічних гастродуоденальних захворювань.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) є визнаним етіологічним чинником хронічних гастродуоденальних захворювань (ХГДЗ) [1–4]. Підходи до діагностики і лікування ХГДЗ, асоційованих з інфекцією *H. pylori*, регламентовані керівництвами гастроентерологічних суспільств та Наказом МОЗ України від 10 вересня 2007 року № 471 «Про затвердження Протоколів лікування дітей за спеціальністю «Дитяча гастроентерологія» [4–7]. Доведеною є необхідність контролю ерадикації *H. pylori* через 4–8 тижнів після закінчення антигелікобактерної терапії [6, 7]. Проте вплив реінфекції *H. pylori* на клініко-морфологічні прояви ХГДЗ у дітей з досягнутою ерадикацією залишається невивченим, що умовило проведення даного дослідження.

Мета — вивчення впливу реінфекції *H. pylori* протягом 12 місяців після антиге-

лікобактерної терапії у дітей з досягнутою ерадикацією на клініко-морфологічні прояви ХГДЗ.

Матеріал і методи. Обстежено 23 дитини (10 хлопчиків та 13 дівчат) з ХГДЗ, асоційованими з інфекцією *H. pylori* з досягнутою ерадикацією, у яких протягом 12 місяців після антигелікобактерної терапії відбулася реінфекція *H. pylori*. Вік дітей — від 6 до 14 років, середній вік — (10,09±2,50) року.

До контрольної групи ввійшли 30 дітей (15 хлопчиків та 15 дівчат) з ХГДЗ, асоційованими з інфекцією *H. pylori* з досягнутою ерадикацією, у яких протягом 12 місяців після антигелікобактерної терапії не відбулося реінфекції *H. pylori*. Вік дітей — від 6 до 14 років, середній вік — (9,97±2,53) року.

Клінічні прояви ХГДЗ у дітей визначали шляхом оцінювання симптомів диспепсії (абдомінальний біль, нудота, блювота, від-

© О.П. Волосовець, С.Д. Салтанова, 2011

рижка, відчуття раннього насичення після їжі, перепоовнення, здуття живота, порушення апетиту). Кожен симптом оцінювали в балах (0 — симптом відсутній, 1 — симптом наявний) до лікування, через 1 і 12 місяців після лікування. Таким чином, кожен пацієнт міг набрати від 0 до 8 балів.

Для верифікації діагнозу виконували відеоезофагогастроуденоскопію (ВЕГДС) за допомогою гастроінтестинального відеоендоскопа Olympus GIF-XP150N (Японія). Під час проведення ВЕГДС за допомогою біопсійних щипців Olympus FB-19K-1 (Японія) одержували 5 біоптатів слизової оболонки шлунка (СОШ): 2 — з антрального відділу (2–3 см від воротаря, по великій та малій кривизні), 2 — з тіла шлунка (по великій та малій кривизні, приблизно у 8 см від кардії) і 1 — з кута шлунка.

Патоморфологічні зміни СОШ оцінювали при гістологічному дослідженні біоптатів СОШ. Для встановлення вираженості запальної реакції в СОШ у біоптатах слизової оболонки (СО) антрального відділу шлунка напівкількісно оцінювали нейтрофільну та мононуклеарну інфільтрацію відповідно до модифікованої Сіднейської системи [8].

Ступінь активності гастриту визначали за щільністю нейтрофілів у СОШ: нейтрофіли відсутні (0 балів); 1-й ступінь — у запалення залучені 1–2 крипти біопсійного зразка (1 бал); 2-й ступінь — у запалення залучено від 25 до 50 % всіх крипт зразка (2 бали); 3-й ступінь — у запалення залучено більше 50 % крипт зразка (3 бали).

Ступінь хронічного запалення СОШ оцінювали за наявністю мононуклеарів (лімфоцитів та плазмоцитів): лімфоцити або плазмоцити відсутні (0 балів); 1-й ступінь — поодинокі лімфоцити або плазмоцити (1 бал); 2-й ступінь — ділянки дифузної інфільтрації лімфоцитами та плазмоцитами (2 бали); 3-й ступінь — дифузна інфільтрація всієї СО, зазвичай з утворенням лімфоїдних фолікулів (3 бали).

Ступінь кишкової метаплазії визначали за кількістю залозистої тканини, яка була заміщена епітелієм кишкового типу: ознаки кишкової метаплазії відсутні (0 балів), 1-й ступінь — 1–4 крипти заміщені епітелієм кишкового типу (1 бал), 2-й ступінь — множинні ділянки заміщення (2 бали), 3-й ступінь — більше 50 % шлункового епітелію дифузно заміщені епітелієм кишкового типу (3 бали).

Атрофію визначали за втратою спеціалізованої залозистої тканини шлунка: ознаки

атрофії відсутні, у полі зору великого збільшення мають місце 3–4 поперечно зрізані залози за відсутності запальної інфільтрації між ними (0 балів), 1-й ступінь — незначні ділянки зі зникненням залоз (1 бал), 2-й ступінь — 25–50 % залоз шлунка зникли або заміщені епітелієм кишкового типу (2 бали), 3-й ступінь — більше 50 % залоз шлунка зникли або заміщені епітелієм кишкового типу (3 бали). З метою вивчення впливу реінфекції *H. pylori* на патоморфологічні зміни СОШ нами було порівняно морфологічну картину СО антрального відділу шлунка у дітей дослідної та контрольної груп до лікування та через 1 і 12 місяців після нього. На підставі цих даних оцінювали динаміку вираженості запальних змін СОШ шляхом підрахунку середнього бала хронічного запалення та середнього бала активності гастриту у хворих дослідної і контрольної груп через 1 і 12 місяців після лікування та їхнє співставлення у дітей дослідної і контрольної груп через 12 місяців після лікування.

Результати та їх обговорення. Клінічні прояви ХГДЗ у дітей дослідної та контрольної груп до лікування та через 1 і 12 місяців після лікування наведені у табл. 1.

Як видно з даних табл. 1, клінічні прояви ХГДЗ до лікування і через 1 місяць після лікування у дітей дослідної та контрольної груп не розрізнялися ($p > 0,05$).

Через 12 місяців після лікування клінічні прояви ХГДЗ у дітей дослідної та контрольної груп розрізнялися ($p < 0,05$). В дослідній групі середній бал (медіана) клінічних проявів за загальною шкалою симптомів достовірно перевищував такий у контрольній групі ($p < 0,05$).

Динаміка клінічних проявів ХГДЗ у дітей дослідної та контрольної груп була вивчена шляхом порівняння середнього бала за загальною шкалою симптомів до лікування, через 1 і 12 місяців після лікування. У дослідній групі середній бал за загальною шкалою симптомів до лікування становив 2,78 ($Me = 2,00$), через 1 місяць — 0,43 ($Me = 0,00$), через 12 місяців — 1,65 ($Me = 1,00$). У контрольній групі цей показник до лікування дорівнював 2,90 ($Me = 3,00$), через 1 місяць — 0,5 бала ($Me = 0,00$), через 12 місяців — 0,6 бала ($Me = 0,00$).

Через 1 місяць після лікування середній бал за загальною шкалою симптомів достовірно зменшився у дітей дослідної та контрольної груп і становив до лікування 2,78 бала ($Me = 2,00$) проти 0,43 бала ($Me = 0,00$)

Таблиця 1. Клінічні прояви ХГДЗ серед дітей дослідної та контрольної груп до лікування і через 1 і 12 місяців після лікування

Симптом	Дослідна група (n=23)			Контрольна група (n=30)		
	до лікування	через 1 місяць після лікування	через 12 місяців після лікування	до лікування	через 1 місяць після лікування	через 12 місяців після лікування
Абдомінальний біль	23 (100 %)	1 (4,35 %)	12 (52,17 %)	30 (100 %)	2 (6,66 %)	1 (3,33 %)
Нудота	8 (34,7 %)	1 (4,35 %)	5 (21,74 %)	9 (30,0 %)	1 (3,33 %)	2 (6,66 %)
Блювота	2 (8,69 %)	0	0	3 (10,0 %)	0	0
Відрижка	8 (34,78 %)	2 (8,69 %)	6 (26,09 %)	11 (36,66 %)	3 (10,0 %)	3 (10,0 %)
Раннє насичення	4 (17,39 %)	1 (4,35 %)	4 (17,39 %)	6 (20,0 %)	1 (3,33 %)	2 (6,66 %)
Переповнення після їжі	6 (26,09 %)	1 (4,35 %)	4 (17,39 %)	9 (30,0 %)	2 (6,66 %)	3 (10,0 %)
Здуття живота	5 (21,74 %)	1 (4,35 %)	2 (8,69 %)	7 (22,33 %)	1 (3,33 %)	1 (3,33 %)
Порушення апетиту	8 (34,78 %)	3 (13,04 %)	5 (21,74 %)	11 (36,67 %)	5 (16,66 %)	3 (10,0 %)
Середній бал (медіана) за загальною шкалою симптомів у групі	2,78 (Me=2,00)	0,43 (Me=0,00)	1,65 (Me=1,00)	2,90 (Me=3,00)*	0,50 (Me=0,00)*	0,60 (Me=0,00)#

Примітка. Різниця достовірна: * $p > 0,05$; # $p < 0,05$.

через 1 місяць та 2,90 (Me=2,00) проти 0,50 (Me=0,00) відповідно ($p < 0,01$ для обох порівнянь). Через 12 місяців після лікування в дослідній групі середній бал за загальною шкалою симптомів був вище такого через 1 місяць після лікування — 1,65 (Me=1) проти 0,43 (Me=0), $p < 0,01$. В контрольній групі через 12 місяців після лікування середній бал за загальною шкалою симптомів не відрізнявся від такого через 1 місяць після лікування 0,60 (Me=0) проти 0,50 (Me=0), $p > 0,05$. Таким чином, через 12 місяців після лікування в дослідній групі середній бал за загальною шкалою симптомів був вищий за такий в контрольній групі і становив 1,65 (Me=1) проти 0,60 (Me=0), $p < 0,01$.

Загалом через 12 місяців після лікування в дослідній групі 12 хворих (52,17 %) мали скарги (клінічні прояви захворювання), в контрольній групі — 4 дитини (13,33 %).

У групі хворих з реінфекцією *H. pylori* частота повернення клінічних проявів ХГДЗ була вище, ніж у групі дітей без повторного зараження *H. pylori* — 52,17 та 13,33 % відповідно ($p < 0,01$).

Нами була вивчена патоморфологічна картина СО антрального відділу шлунка у дітей дослідної і контрольної груп до лікування та через 1 і 12 місяців після нього. На підставі цих даних оцінювали динаміку ви-

раженості запальних змін СОШ шляхом підрахунку середнього бала хронічного запалення та середнього бала активності гастриту у дітей дослідної і контрольної груп через 1 і 12 місяців після лікування.

Патоморфологічні зміни СОШ у дітей дослідної та контрольної груп до лікування і через 1 і 12 місяців після лікування наведені у табл. 2.

До лікування і через 1 місяць після лікування середні бали активності гастриту і хронічного запалення у дітей дослідної та контрольної груп статистично достовірно не розрізнялися ($p > 0,05$). Через 12 місяців після лікування середні бали активності гастриту і хронічного запалення СОШ у дітей дослідної і контрольної груп розрізнялися статистично достовірно ($p < 0,01$).

Нами була вивчена динаміка середніх балів активності гастриту та хронічного запалення у дітей дослідної та контрольної груп протягом 12 місяців після лікування.

У дослідній групі середній бал активності гастриту до лікування дорівнював 1,57 (Me=1), через 1 місяць після лікування — 0,30 (Me=1), через 12 місяців — 1,00 (Me=1). У контрольній групі середній бал активності гастриту до лікування становив 1,67 (Me=2), через 1 місяць після лікування — 0,30 (Me=0), через 12 місяців — 0.

Таблиця 2. Патоморфологічні зміни СОШ у дітей дослідної та контрольної груп до лікування і через 1 і 12 місяців після лікування

Показник	Дослідна група (n=23)			Контрольна група (n=30)		
	до лікування	через 1 міс після лікування	через 12 міс після лікування	до лікування	через 1 міс після лікування	через 12 міс після лікування
Нейтрофільна інфільтрація						
не виявлено	2 (8,7 %)	16 (69,57 %)	8 (34,78 %)	4 (13,33 %)	21 (70,0 %)	30 (100 %)
1-го ступеня	10 (43,48 %)	7 (30,43 %)	8 (34,78 %)	7 (23,33 %)	9 (30,0 %)	0
2-го ступеня	7 (30,43 %)	0	6 (26,09 %)	14 (46,67 %)	0	0
3-го ступеня	4 (17,39 %)	0	1 (4,35 %)	5 (16,67 %)	0	0
Середній бал активності гастриту	1,57 (Me=1)*	0,30 (Me=1)*	1,00 (Me=1)	1,67 (Me=2)*	0,30 (Me=0)*	0,00* (Me=0)*
Мононуклеарна інфільтрація						
не виявлено	0	0	0	0	0	6 (20,0 %)
1-го ступеня	6 (26,09 %)	10 (43,48 %)	6 (26,09 %)	6 (20,0 %)	14 (46,67 %)	22 (73,33 %)
2-го ступеня	10 (43,48 %)	10 (43,48 %)	13 (56,52 %)	16 (53,33 %)	12 (40,0 %)	2 (6,67 %)
3-го ступеня	7 (30,43 %)	3 (13,04 %)	4 (17,39 %)	8 (26,67 %)	4 (13,33 %)	0
Середній бал хронічного запалення	2,04 (Me=2)*	1,69 (Me=2)*	1,91 (Me=2)	2,07 (Me=2)*	1,67 (Me=2)*	0,87 (Me=1) [#]

Примітка. Різниця достовірна: * $p > 0,05$; # $p < 0,01$.

У дітей як дослідної, так і контрольної групи лікування привело до достовірного зниження середнього бала активності гастриту через 1 місяць після лікування з 1,57 бала (Me=1) до 0,30 бала (Me=1) та з 1,67 бала (Me=2) до 0,30 бала (Me=0) відповідно ($p < 0,05$ для обох порівнянь).

Через 12 місяців після лікування у дітей дослідної групи середній бал активності гастриту був достовірно нижче, ніж до лікування — 1,00 бала (Me=1) проти 1,57 бала (Me=1) і достовірно перевищував такий через 1 місяць після лікування — 1,00 бала (Me=1) та 0,30 бала (Me=2) відповідно, ($p < 0,05$ в обох випадках). Через 12 місяців після лікування у дітей контрольної групи середній бал активності гастриту був достовірно нижче, ніж цей показник до лікування та через 1 місяць після лікування — 0 проти 1,67 бала (Me=2) та 0 проти 0,30 бала (Me=0) відповідно ($p < 0,05$).

В дітей дослідної групи середній бал хронічного запалення до лікування становив

2,04 (Me=2), через 1 місяць після лікування — 1,69 (Me=2), через 12 місяців — 1,91 (Me=2). У дітей контрольної групи середній бал хронічного запалення до лікування дорівнював 2,07 (Me=2), через 1 місяць після лікування — 1,67 (Me=2), через 12 місяців — 0,87 (Me=1).

Через 1 місяць після лікування відбулося достовірне зниження середнього бала хронічного запалення з 2,04 бала (Me=2) до 1,69 бала (Me=2) та з 2,07 бала (Me=2) до 1,67 бала (Me=2) відповідно ($p < 0,05$ для обох порівнянь) у дітей дослідної і контрольної груп.

Через 12 місяців після лікування в дослідній групі середній бал хронічного запалення був співставним із таким до лікування — 1,91 бала (Me=2) і 2,04 бала (Me=2) відповідно ($p > 0,05$) та достовірно вищим за цей показник через 1 місяць після лікування, — 1,91 бала (Me=2) і 1,69 бала (Me=2) відповідно ($p < 0,05$). Через 12 місяців після лікування в контрольній групі середній бал

хронічного запалення був достовірно нижче, ніж цей показник до лікування та через 1 місяць після лікування, — 0,87 бала (Me=1) і 2,07 бала (Me=2) та 0,87 бала (Me=1) і 1,67 бала (Me=2) відповідно ($p < 0,05$ для обох порівнянь).

Загалом у 13 дітей (56,52 %) дослідної групи протягом 12 місяців після лікування відбулося прогресування запальних змін СОШ: у 13 дітей (56,52 %) підвищився ступінь активності гастриту, у 5 (21,74 %) — ступінь хронічного запалення (табл. 3). У

H. pylori повернення клінічних проявів не відбулося, але в усіх 47,3 % спостерігалися випадки прогресування запальних змін СОШ або відсутність динаміки запальних змін СОШ і не спостерігалося регресування та повної редукції запальних змін СОШ.

Висновки

1. В групі дітей з досягнутою ерадикацією та реінфекцією *H. pylori* протягом 12 місяців після лікування повернення клінічних проявів хронічних гастроуденальних захворювань спостерігалося частіше, ніж у

Таблиця 3. Динаміка вираженості запальної реакції СОШ серед дітей дослідної та контрольної груп протягом 12 місяців після лікування

Запальні зміни СО антрального відділу шлунка	Дослідна група (n=23)		Контрольна група (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
Прогресування	10	43,48	0	0*
Регресування	0	0	15	50,0*
Без динаміки	13	56,52	9	30,0 [#]
Повна редукція	0	0	6	20,0*

Примітка. Різниця достовірна: * $p < 0,01$; [#] $p > 0,05$.

10 хворих (43,48 %) зберігалась вираженість запальних змін СОШ (ступінь активності гастриту і хронічного запалення не змінився). У 6 дітей (20,0 %) контрольної групи протягом 12 місяців після лікування відбулася повна редукція запальних змін СОШ (повністю зникла інфільтрація нейтрофілами і лімфоцитами), у 15 дітей (50,0 %) спостерігався регрес запальних змін СОШ (знизилися ступінь хронічного запалення, ступінь активності гастриту дорівнював 0 через 1 і 12 місяців після лікування), у 9 осіб (30,0 %) не було змін стану СОШ (ступінь активності гастриту і хронічного запалення були однакові через 1 і 12 місяців після лікування).

Таким чином, результати дослідження продемонстрували доцільність оцінювання через 12 місяців після лікування *H. pylori*-статусу дітей з досягнутою ерадикацією, тому що у 47,38 % хворих з реінфекцією

групи дітей з досягнутою ерадикацією та без реінфекції *H. pylori* (52,17 та 13,33 % відповідно).

2. У 56,52 % дітей з реінфекцією *H. pylori* протягом 12 місяців після лікування відбулося прогресування запальних змін слизової оболонки шлунка, у 43,48 % хворих спостерігалося збереження вираженості запальних змін слизової оболонки шлунка. Випадків регресування запальних змін слизової оболонки шлунка і повної редукції запалення не спостерігалося.

3. У 20 % дітей без реінфекції *H. pylori* протягом 12 місяців після лікування відбулася повна редукція запальних змін слизової оболонки шлунка, у 50,0 % дітей спостерігався регрес запальних змін слизової оболонки шлунка, у 30,0 % пацієнтів не було змін стану слизової оболонки шлунка. Випадків прогресування запальних змін слизової оболонки шлунка не спостерігалося.

Список літератури

1. Бурков С. Г. Современные подходы к терапии кислотозависимых заболеваний / С. Г. Бурков // Русский медицинский журнал. — 2007. — Т. 15, № 6. — С. 454–457.
2. Kandulski A. *Helicobacter pylori* infection: a clinical overview / A. Kandulski, M. Selgrad, P. Malfertheiner // Dig. Liver Dis. — 2008. — V. 40, № 8. — P. 619–626.
3. Majumdar D. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcers / D. Majumdar, J. Bebb, J. Atherton // Medicine. — 2007. — V. 35, № 4. — P. 204–209.
4. Napolitano L. Refractory peptic ulcer disease / L. Napolitano // Gastroenterol. Clin. North Am. — 2009. — V. 38, № 2. — P. 267–288.
5. Наказ МОЗ України від 10 вересня 2007 р. № 471. Про затвердження Протоколів лікування дітей за спеціальністю «Дитяча гастроентерологія» // Ліки України. — 2008. — № 5 (121). — С. 16–19.

6. Koletzko S. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children / S. Koletzko, N. L. Jones, K. L. Goodman [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2011. — V. 53, № 2. — P. 230–243.

7. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht III consensus report / P. Malfertheiner, F. Megaraud, C. O'Morain [et al.] // Gut. — 2007. — V. 56, № 6. — P. 772–781.

8. Stolte M. The updated Sydney system: classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment / M. Stolte, A. Meining // Can. J. Gastroenterol. — 2001. — V. 15, № 9. — P. 591–598.

А.П. Волосовец, С.Д. Салтанова

ВЛИЯНИЕ РЕИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* У ДЕТЕЙ С ДОСТИГНУТОЙ ЭРАДИКАЦИЕЙ НА КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Представлены данные о влиянии реинфекции *H. pylori* в течение 12 месяцев после антигеликобактерной терапии у детей с достигнутой эрадикацией на клиничко-морфологические проявления хронических гастродуоденальных заболеваний. Выявлено, что в группе детей с достигнутой эрадикацией и реинфекцией *H. pylori* в течение 12 месяцев после антигеликобактерной терапии возврат клинических проявлений хронических гастродуоденальных заболеваний наблюдался чаще, чем в группе детей с достигнутой эрадикацией и без реинфекции *H. pylori*. Частота прогрессирования, регрессирования воспалительных изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) и полной редукции воспаления СОЖ в группах с реинфекцией *H. pylori* в течение 12 месяцев после антигеликобактерной терапии и без нее различалась достоверно. Результаты исследования продемонстрировали целесообразность оценки через 12 месяцев после лечения *H. pylori*-статуса детей с достигнутой эрадикацией, так как у 47,38 % больных с реинфекцией *H. pylori* возврата клинических проявлений не было, но при этом у всех 47,38 % наблюдались случаи либо прогрессирования воспалительных изменений СОЖ, либо отсутствия регрессии воспалительных изменений СОЖ.

Ключевые слова: хронические гастродуоденальные заболевания, дети, реинфекция *H. pylori*, клиничко-морфологические проявления хронических гастродуоденальных заболеваний.

O.P. Volosovets, S.D. Saltanova

INFLUENCE OF *HELICOBACTER PYLORI* REINFECTION IN CHILDREN WITH SUCCESSFUL ERADICATION ON CLINICOMORPHOLOGIC FEATURES OF CHRONIC GASTRODUODENAL DISEASES

The data about impact of *H. pylori* reinfection in 12 months after successful eradication on clinicopathologic features of chronic gastroduodenal diseases are presented in children. It was shown, that relapse of clinical features in 12 months after successful eradication were more frequent among children with *H. pylori* reinfection than among children without *H. pylori* reinfection. Frequency of progression, regression of inflammatory changes in gastric mucosa and complete reduction of inflammatory changes in gastric mucosa differed significantly among children with *H. pylori* reinfection and among children without *H. pylori* reinfection. It is reasonable to evaluate *H. pylori* status of children in 12 months after successful eradication, because 47,38 % of children with *H. pylori* reinfection in our study did not have clinical features, but they had progression of inflammatory changes in gastric mucosa or absence of regression of inflammatory changes in gastric mucosa.

Key words: chronic gastroduodenal diseases, children, *H. pylori* reinfection, clinicomorphologic features of chronic gastroduodenal diseases.

Поступила 17.10.11

УДК 616-053.7-056.52:613.25]-008.9:577.124:577.125

Т.В. Чайченко

Харківський національний медичний університет

РЕЦИПРОКНІ ЛІПІДНО-ВУГЛЕВОДНІ СПІВВІДНОШЕННЯ У ПІДЛІТКІВ З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ НАДЛИШКУ МАСИ ТІЛА

Проведено аналіз літературних даних щодо ліпідно-вуглеводних співвідношень у нормі та при надлишку маси. Наголошено на ролі вільних жирних кислот як зв'язуючої ланки між ліпідним та вуглеводним метаболізмом та у формуванні інсулінорезистентності. Обстежено 141 підлітка у віці від 10 до 17 років з надлишковою масою та ожирінням з детальною антропометрією, оцінюванням глікемічного статусу (за рівнями глюкози та інсуліну натще, оральним глюкозотолерантним тестом), ліпідного статусу (за рівнями загального холестеролу, ліпопротеїдів високої, низької і дуже низької щільності, тригліцеридів), рівня вільних жирних кислот натще з подальшим розрахунком сурогатних коефіцієнтів інсулінорезистентності (QUICKI, revised-QUICKI, ISI-FFA, McAuley) та HOMA-IR. Встановлено, що вже у підлітків з надлишковою масою без значущих змін глікемічного та ліпідного статусів порушена чутливість тканин до інсуліну, яка вірогідно діагностується за допомогою тестів, що одночасно містять в собі показники як вуглеводного, так і ліпідного обмінів. Традиційні маркери ліпідно-вуглеводного метаболізму із антропометричними параметрами не формують значущого зв'язку, проте сурогатні коефіцієнти викривають одностаїну кореляцію. Найбільше з інсулінорезистентністю асоціюються відсоток жиру в організмі та абдомінальний тип жиророзподілу. Результати дослідження свідчать про те, що інсулінорезистентність зростає зі збільшенням надлишку маси у підлітків і, ймовірно, носить ступеневий характер.

Ключові слова: ліпідний і вуглеводний обмін, надлишкова маса, ожиріння.

Жирова тканина є найбільшим резервуаром енергетичних ресурсів, що зберігаються у вигляді тригліцеролів (ТГ) та можуть мобілізуватися за необхідністю. Адипоцитам притаманна ексклюзивна властивість синтезувати та накопичувати ТГ після споживання їжі, гідролізувати і викидати їх у вигляді вільних жирних кислот (ВЖК) та гліцеролу при голодуванні [1, 2].

В більшості ТГ плазми є ТГ їжі, що секретувались з кишечника у формі хіломікронів або з печінки у формі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Під впливом ліпопротеїдліпази викидаються ВЖК, що захоплюються жировою тканиною через специфічні транспортери (CD36, FATP, FABPm) для здійснення ендогенного синтезу ТГ. Лише незначна частина ТГ синтезується в жировій тканині з вуглеводів (ліпогенез), проте регуляція цього процесу й досі дискутується [3]. Гліцерол є попередником печінкового глюконеогенезу. ВЖК стимулюють глюконеогенез та є попередниками кетогенезу [4].

Натщесерцевий стан є балансуванням між викидом ВЖК у циркуляцію та їх захопленням і оксидацією периферичними тканинами (переважно скелетними м'язами). Всередині клітин ВЖК естерифікуються з утворенням ацилкоензиму А (ацил-СоА) з метою зменшення їхньої токсичності. При цьому інсулінчуттєвість скелетних м'язів та їхня здатність до захоплення глюкози є нормальними. Доведено, що жирова тканина відіграє таку саму роль в буферизації потоку жирних кислот у післяпрандiальний період, як печінка та скелетні м'язи в буферизації потоку глюкози після споживання їжі. В постабзорбтивному стані (натще) з низькою концентрацією інсуліну ліполіз у жировій тканині призводить до експорту ВЖК в інші тканини з енергетичною метою. Післяпрандiально збільшення концентрації інсуліну зменшує ліполіз, підвищує активність ліпопротеїдліпази та зменшення захвату та естерифікації ВЖК шляхом підсилення естерифікації в жировій тканині. Результатом є зниження рівня

© Т.В. Чайченко, 2011

ВЖК після вуглеводистої їжі та повернення їх концентрації до нормального рівня за рахунок відновлення ліполізу та естерифікації ВЖК протягом часу, оскільки пригнічення ліпопротеїдліпази інсуліном триває кілька годин. Тому у здорових осіб мобілізація ВЖК обернено пропорційна концентрації інсуліну [5].

Порушення ліполізу в жировій тканині призводить до інгібіції синтезу ЛПДНЩ, і ВЖК стають найбільш вагомим субстратом для захоплення м'язами та оксидації [6–8]. У зв'язку з цим жирову тканину було наголошено буфером потоку ВЖК [9], а ліполіз визнаний найважливішим в енергетичному метаболізмі, що, власно, й сконцентрувало увагу науковців на детальному дослідженні його механізмів.

Так, за сучасними уявленнями, ліполіз — процес, в якому тригліцероли гідролізуються послідовно до діацилгліцеролів, а потім до моноацилгліцеролів з виділенням жирних кислот на кожному рівні, що відбувається згідно із встановленим порядком і активується мірою необхідності за допомогою залучення до процесу різноманітних ензимів та інших факторів — ліпопротеїдліпази, тригліцеридліпази, гормончутливої ліпази, денснуринів, периліпінів, кальвеоларних протеїнів та ін. Зміни екстрацелюлярного та інтрацелюлярного ліполізу призводять до підвищення доступності ВЖК в якості енергетичного ресурсу.

Таким чином, згідно із сучасними поглядами, сформульовано такі провідні постулати щодо ліполізу [10].

1. Регуляція ліполізу відбувається постійно за участю численних гормональних та біохімічних сигналів, що впливають на функцію ліпази та неензиматичних додаткових протеїнів.

2. Гідроліз тригліцеридів є кліренсзалежним і каталізується однією або кількома ліпазами.

3. Провідні активатори ліполізу — глюкогон і катехоламіни, провідний інгібітор — інсулін.

4. Додаткові компоненти їжі, такі як кальцій, кофеїн, етанолол та ін., також здатні регулювати активність ліполізу.

Із патологічних станів, що асоціюються з порушеннями ліполізу в дитячому віці, ожиріння звертає на себе увагу з кількох причин. Перша причина — доведені щільні патогенетичні зміни в обміні ліпідів та вуглеводів, що посилюють одне одного і лежать в основі формування кардіоваскулярного

ризик. Друга причина — епідемічний характер розповсюдженості ожиріння в дитячій і дорослій популяціях [11].

При збільшенні об'єму адипоцитів зростає кількість депонованих у них ТГ. На ранніх стадіях ожиріння адипоцити взмозі активно депонувати ТГ та підтримувати адекватну швидкість ліполізу натще. На цій стадії підвищується експресія ензимів, що сприяють синтезу ТГ [12, 13]. При подальшому збільшенні розміру адипоцитів зменшується їхня спроможність до виконання ендокринної функції [14, 15], що призводить до виникнення адипокінзалежного запалення, що впливає на здатність адипоцитів депонувати ТГ. Отже, під впливом прозапальних цитокінів прискорюється ліполіз і гальмується синтез ТГ в адипоцитах, як наслідок, відбувається підвищення в циркуляції ВЖК та захоплення ТГ безпосередньо скелетними м'язами після впливу ліпопротеїдліпази в судинному руслі. Таким чином, надлишок циркулюючих ВЖК призводить до акумуляції ТГ у формі довголанцюгових ефірів ацил-СоА в скелетних м'язах, печінці та β -клітинах підшлункової залози, що призводить до пошкодження нормальної функції цих клітин — так званого ефекту ліпотоксичності [16, 17].

Інсулінорезистентність, що реєструється при ожирінні, патогенетично пов'язана з кількома механізмами: результат прямого [18, 19] та непрямого [20] впливу адипоцитокінів, результуюча підвищеного рівня ВЖК [21, 22] як наслідок генетично детермінованої мітохондріальної дисфункції [23].

Таким чином, ліполіз є ключовим процесом, що виконує «розпорядну» функцію у відношенні розподілу енергетичного «бюджету», а плазмозна концентрація ВЖК відображає напрямок витрат і є високозалежною від впливу інсуліну, інсуліносенситивності жирової тканини та швидкості ліполізу. Саме базуючись на цих положеннях, було запропоновано оцінювати наявність інсулінорезистентності з урахуванням не лише рівня інсуліну та глюкози, а й ВЖК як провідної ланки між вуглеводним та ліпідним обміном [24–26].

Незважаючи на те що факт інсулінорезистентності у хворих на ожиріння, в тому числі й у дітей та підлітків, є встановленим, відомості щодо використання специфічних коефіцієнтів, що враховують рівень ВЖК, досить розрізнені, а інформації про залежність від ступеня надлишку маси реципрокних ліпідно-вуглеводних проявів взагалі немає.

Мета дослідження — вдосконалення уявлень про реципрокні співвідношення між обміном ліпідів та вуглеводів залежно від ступеня надлишку маси у підлітків.

Об'єкт і методи. Під наглядом знаходились 192 підлітки з надлишковою масою та ожирінням у віці від 10 до 17 років. Обстежені розподілені на групи згідно з перцентильним значенням ІМТ з урахуванням стандартних відхилень (СВ) для віку і статі за критеріями ВООЗ: 1-ша група — 29 підлітків з ІМТ 85–97 перцентилей (+ 1–2 СВ), 2-га — 94 підлітки з ІМТ більш ніж 97 перцентилей (+ 2–3 СВ), 3-тя — 69 підлітків з ІМТ більш ніж 97 перцентилей (+ >3 СВ).

При проведенні антропометрії враховували такі параметри: зріст стоячи, маса тіла; індекс маси тіла (ІМТ); окружності грудей (ОГр), талії (ОТ) і стегон (ОС). Додатково вимірювали шкірну складку каліпером в стандартних позиціях з подальшим розрахунком сумарної шкірної складки (СПС). Характер структури тіла визначали методом Durnin and Womersley [27] з використанням нормативів для підлітків [28], для чого оцінювали відсоток вмісту жиру в організмі (% жиру), худу масу тіла (ХМТ), жирову масу тіла (ЖМТ). Для оцінювання співвідношення жирового та худого компонентів тіла додатково розраховували індекс жирової маси тіла (іЖМТ) та індекс худой маси тіла (іХМТ) по аналогії з розрахунком ІМТ. При характеристиці м'язового компонента розраховували окружність м'язів плеча (ОМП) за формулою [29].

Враховуючи той факт, що не тільки ступінь надлишку маси, а й тип його жиророзподілу є важливими в діагностично-прогностичному плані, оцінювали ступінь «абдомінальності» відкладення жиру за двома показниками: відношення окружності талії до окружності стегон та відношення окружності талії до зросту (ОТ/зріст).

Для оцінювання стану вуглеводного обміну вивчали рівень глюкози в капілярній крові за глюкозооксидазним методом натще (Гл₀) та після стандартного орального глюкозолерантного тесту (ОГТТ), результати якого інтерпретували згідно з [30]. За результатами ОГТТ додатково розраховували площу під кривою глюкози (ППКГ) за методом трапецій [31]. Концентрацію інсуліну натще (I₀) вивчали за допомогою імуноферментного методу. Гіперінсулінізмом вважали рівень гормону вищий за 15 мкМО/мл [32].

Для оцінювання ліпідного статусу вимірювали рівень загального холестеролу (ЗХ),

ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ТГ, ВЖК. Рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та ЛПДНЩ встановлювали за допомогою розрахункового методу згідно з формулою Фрідвальда [33].

В якості маркера інсулінорезистентності використовували показник НОМА-ІR (за Matthews) [34], а в якості маркерів інсуліносенситивності — індекси QUICKI [35], revised-QUICKI [25], McAuley (McA) [24], ISI-FFA [36].

Для оцінювання індивідуальних показників використовували перцентильні нормативи для педіатричної популяції [37].

Аналіз результатів обстеження проводили за допомогою стандартних методів статистичного аналізу з використанням персонального комп'ютера з пакетом прикладних програм Microsoft Office Excel.

Результати та їх обговорення. За критеріями ОТ/ОС і ОТ/зріст встановлено абдомінальний тип жиророзподілу в групах, що вірогідно збільшувався пропорційно збільшенню ІМТ. Означена тенденція краще відображається відношенням окружності талії до зросту, ніж стандартним відношенням до окружності стегон (табл. 1).

Як видно з наведених узагальнених даних, всі обстежені мали ознаки дисліпідемії, що характеризується підвищенням (85–97 перцентилей) рівнем тригліцеролів та зниженням концентрації ліпопротеїдів високої щільності (85–97 перцентилей) при нормальному рівні загального холестеролу у підлітків 1-ї і 2-ї груп та підвищенням його вмісту (85–97 перцентилей) у підлітків 3-ї групи, що асоціюється з проатерогенним потенціалом.

Рівень інсуліну крові натще перевищував рекомендоване значення в усіх групах і поступово достовірно збільшувався. Концентрація ВЖК вірогідно зростала від групи до групи, але не перевищувала 97 перцентилей.

Нами зареєстровано вірогідне зростання ППКГ від 1-ї до 3-ї групи, причому відсутність достовірної різниці між 1-ю і 2-ю групами, на наш погляд, свідчить про поступовість формування порушених взаємозв'язків між інсуліном та глюкозою. Отже, можна вважати, що в 1-й та 2-й групах гіперінсулінізм виконував компенсаторну функцію, а в 3-й — наявна вірогідна тенденція до її вичерпання.

Провівши ретельний аналіз наявних показників натщесерцевої інсулінорезистентності загалом, ми встановили зменшення

Таблиця 1. Антропометричні ознаки груп і показники ліпідного та вуглеводного статусів підлітків залежно від ступеня надлишку маси ($M \pm m$)

Показник	1-ша група, +1-2 СВ (n=29)	2-га група, + 2-3 СВ (n=94)	3-тя група, + >3 СВ (n=69)	Вірогідність різниці між групами
Вік, років	14,48±0,41	14,38±0,24	13,17±0,41	$p_{1-2}=0,92$; $p_{2-3}=0,15$; $p_{1-3}=0,06$
% дівчат	41,16±9,53	37,36±5,51	46,58±7,74	$p_{1-2}>0,05$; $p_{2-3}>0,05$; $p_{1-3}>0,05$
ІМТ, кг/м ²	25,16±0,39	30,05±0,30	36,14±0,65	$p_{1-2}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$
ОТ/ОС, у. о.	0,91±0,02	0,97±0,08	0,97±0,07	$p_{1-2}<0,001$; $p_{2-3}=0,842$; $p_{1-3}<0,001$
ОТ/зріст, у. о.	0,510±0,007	0,590±0,006	0,650±0,008	$p_{1-2}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$
ЗХ, ммоль/л	4,13±0,13	4,23±0,09	4,65±0,10	$p_{1-2}=0,48$; $p_{2-3}=0,002$; $p_{1-3}=0,003$
ТГ, ммоль/л	1,13±0,06	1,29±0,05	1,44±0,07	$p_{1-2}=0,045$; $p_{2-3}=0,033$; $p_{1-3}=0,001$
ЛПВЩ, ммоль/л	1,230±0,002	1,14±0,02	1,14±0,03	$p_{1-2}=0,045$; $p_{2-3}=0,323$; $p_{1-3}=0,004$
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,56±0,03	0,57±0,02	0,65±0,02	$p_{1-2}>0,05$; $p_{2-3}<0,05$; $p_{1-3}<0,05$
ЛПНЩ, ммоль/л	2,53±0,13	2,60±0,07	2,95±0,11	$p_{1-2}=0,61$; $p_{2-3}=0,003$; $p_{1-3}=0,002$
ВЖК, ммоль/л	0,352±0,022	0,438±0,018	0,51±0,03	$p_{1-2}=0,017$; $p_{2-3}=0,043$; $p_{1-3}=0,001$
Глюкоза натще, ммоль/л	4,46±0,12	4,54±0,11	4,80±0,13	$p_{1-2}=0,56$; $p_{2-3}=0,01$; $p_{1-3}=0,002$
ППКГ, у. о.	740,59±20,99	765,62±14,18	812,43±24,68	$p_{1-2}>0,65$; $p_{2-3}=0,13$; $p_{1-3}=0,044$
Інсулін натще, мкМО/мл	15,87±2,01	24,12±1,09	28,12±1,47	$p_{1-2}<0,001$; $p_{2-3}=0,047$; $p_{1-3}<0,0001$
НОМА, у. о.	2,96±0,32	4,81±0,23	6,17±0,37	$p_{1-2}<0,001$; $p_{2-3}=0,008$; $p_{1-3}<0,0001$
QUICKI, у. о.	0,327±0,005	0,320±0,005	0,310±0,004	$p_{1-2}=0,008$; $p_{2-3}=0,14$; $p_{1-3}=0,004$
Revised-QUICKI, у. о.	0,388±0,009	0,351±0,004	0,338±0,006	$p_{1-2}=0,001$; $p_{2-3}=0,006$; $p_{1-3}<0,0001$
ISI-FFA, у. о.	0,369±0,035	0,215±0,011	0,193±0,020	$p_{1-2}<0,001$; $p_{2-3}=0,012$; $p_{1-3}<0,0001$
McAuley, у. о.	6,49±0,22	5,475±0,080	5,225±0,110	$p_{1-2}<0,0001$; $p_{2-3}=0,08$; $p_{1-3}<0,0001$

інсуліносенситивності вже при надлишковій масі. Так, значення НОМА-IR збільшувалось від групи до групи одночасно зі збільшенням ІМТ. Індекс QUICKI свідчить про зменшення інсуліносенситивності (значення <0,33) у підлітків з ожирінням відносно такої у тих, хто мав надлишкову масу, без вірогідної відмінності між 2-ю і 3-ю гру-

пами. Значення Revised-QUICKI вірогідно зменшується у міру збільшення ІМТ із значущою відмінністю між показниками в усіх групах, що співпадає з даними австралійських науковців [38].

Інсуліносенситивність за ISI-FFA також вірогідно зменшується, що цілком узгоджується з результатами дослідження, в якому ме-

діана значень для підлітків без надлишку маси відповідала 0,6, а при ожирінні — 0,3 [39].

Чутливість до інсуліну за співвідношенням його концентрації та рівня тригліцеридів у крові натще також вірогідно знижена при ожирінні масі (індекс McAuley <5,8).

Аналогічні результати щодо інформативності обраних критеріїв було отримано науковцями зі Шрі-Ланки при проведенні пілотного дослідження показників інсулінорезистентності (НОМА, QUICKI та McAuley) у хворих на цукровий діабет 2-го типу незважаючи на те, що в обстеженій групі глікемія була порушена значно суттєвіше і був наявний більш високий рівень інсуліну [40].

Рівні НОМА і QUICKI вірогідно не відрізнялись від тих, що отримано при дослідженні дітей, хворих на ожиріння [41–42]. Проте жодна з груп дослідників не наполягає на ступеневості формування інсулінорезистентності залежно від ступеня надлишку маси.

Для встановлення зв'язку між антропометричними показниками та показниками ліпідно-вуглеводного метаболізму провели відповідний кореляційний аналіз, результати якого подані в табл. 2.

Таблиця 2. Кореляція антропометричних показників з критеріями ліпідного і вуглеводного метаболізму

Антропометричний показник	I ₀	Гл ₀	ППКГ	ВЖК	ЗХ	ТГ	ЛП ВЩ	ЛП ДНЩ	ЛП НЩ	ЛПВЩ /ЗХ	ЛПВЩ /ТГ
Зріст	0,02	-0,03	-0,04	-0,01	-0,17	0,01	-0,08	0,05	-0,04	0,07	-0,05
Маса	0,19	0,10	0,06	0,03	-0,10	0,03	0,01	0,12	0,06	0,08	-0,10
ІМТ	0,30	0,20	0,09	0,07	0,00	0,03	0,10	0,12	0,11	0,07	-0,10
ОТ	0,43	0,14	0,09	0,19	-0,09	0,14	-0,13	0,13	-0,09	-0,03	-0,32
ОС	0,32	0,02	-0,16	0,07	-0,15	-0,11	-0,07	-0,13	-0,13	0,06	0,04
ОТ/ОС	0,17	0,14	0,22	0,22	0,11	0,30	-0,10	0,32	0,08	-0,18	-0,44
ОТ/зріст	0,38	-0,04	0,05	0,05	0,14	0,02	-0,08	0,11	0,24	-0,15	-0,06
% жиру	0,33	-0,02	-0,17	0,15	-0,18	0,04	0,01	0,04	-0,19	0,16	-0,07
ЖМТ				-0,01	-0,02	0,01	-0,14	0,14	0,20	-0,10	-0,07
ХМТ	0,15	0,15	-0,15	0,03	-0,14	0,03	-0,03	0,12	0,05	0,07	-0,08
iХМТ	0,24	0,27	-0,21	0,24	-0,11	0,00	0,11	0,07	0,02	0,16	-0,12
СШС	0,36	0,20	0,07	0,07	0,03	0,10	0,03	0,12	0,05	0,17	0,16
ОМП	0,30	-0,05	0,13	-0,12	-0,11	0,12	-0,05	0,28	0,18	-0,20	-0,03

Примітка. Жирним шрифтом позначений вірогідний зв'язок (критичне значення коефіцієнта кореляції для n=141 при p<0,01 складає 0,217). Тут і в табл. 3.

Як видно з поданих даних, потужного зв'язку, або зв'язку середньої сили ($r > 0,5$), між антропометричними показниками та критеріями ліпідного і вуглеводного мета-

болізму нами не встановлено. Проте більшість з встановлених вірогідних зв'язків утворена антропометричними показниками та концентрацією інсуліну натще. Тобто рівень інсуліну корелює з накопиченням маси тіла (ІМТ) за рахунок жирового компонента (ЖМТ, СШС) та його абдомінальним жиророзподілом (ОТ, ОТ/зріст). До того ж абдомінальний жиророзподіл (ОТ/ОС) прямо корелює з концентрацією тригліцеролів та ЛПДНЩ і негативно — з відношенням ЛПВЩ до рівня тригліцеролів.

Виходячи з того факту, що метаболічні порушення виникають при надлишку маси апріорі, перевірили ступінь зв'язку розрахованих сурогатних показників ліпідно-вуглеводного метаболізму з антропометричними параметрами (табл. 3).

Подані кореляційні відношення демонструють, що з абсолютних значень з показниками інсулінорезистентності корелює лише окружність талії. Проте встановлений зв'язок між ІМТ, показниками інсулінорезистентності, що враховують рівні інсуліну і глюкози (НОМА, QUICKI), а також рівні інсуліну та тригліцеридів (McAuley), але показники, що враховують рівень ВЖК, з ІМТ

не корелюють. При цьому як жирова (% жиру, ЖМТ), так і худя (iТМТ, але не ХМТ) маси тіла корелюють практично з усіма параметрами, які вивчались, що, ймовірно,

Таблиця 3. Кореляція антропометричних показників з сурогатними коефіцієнтами, що відображають ліпідно-вуглеводні співвідношення

Антропометричний показник	HOMA	QUICKI	Revised-QUICKI	ISI-FFA	McAuley
Зріст	-0,03	-0,05	-0,09	-0,08	-0,09
Маса	0,20	-0,22	-0,12	-0,12	-0,22
ІМТ	0,39	-0,32	-0,12	-0,12	-0,29
ОТ	0,45	-0,39	-0,43	-0,44	-0,34
ОС	0,32	-0,24	-0,33	-0,36	-0,11
ОТ/ОС	0,19	-0,27	-0,17	-0,16	-0,32
ОТ/зріст	0,32	-0,33	-0,30	-0,24	-0,20
% жиру	0,35	-0,31	-0,42	-0,38	-0,24
ЖМТ		-0,43	-0,44	-0,37	-0,24
ХМТ	0,20	-0,24	-0,18	-0,17	-0,19
iХМТ	0,40	-0,29	-0,33	-0,33	-0,24
СПС	0,48	-0,18	-0,06	-0,06	-0,17
ОМП	0,22	-0,25	-0,21	-0,14	0,02

пов'язано з участю як жирового, так і м'язового компонентів структури тіла в енергетичному метаболізмі. Цікаво, що окремо показник сумарної шкірної складки, що може бути виміряний прямо, корелює лише з індексом HOMA, а не з іншими. Встановлено, що тип жиророзподілу також корелює з інсулінорезистивністю, причому значно вірогіднішим в цьому сенсі є відношення ОТ до зросту, а не до окружності стегон. З ОТ/ОС вірогідно корелює лише індекс McAuley, до розрахунку якого залучена концентрація тригліцеролів.

Таким чином, ступінь надлишку маси пов'язаний зі ступенем інсулінорезистентності, яка діагностується за допомогою сурогатних коефіцієнтів з одночасним вмістом показників ліпідного, вуглеводного обміну та ВЖК — субстанції, що їх пов'язує.

Висновки

1. Інсулінорезистентність при надлишку маси тіла у підлітків є результатом стану

реципрокних співвідношень між обміном ліпідів і вуглеводів, що вірогідно діагностується за допомогою коефіцієнтів, які одночасно містять в собі показники як вуглеводного, так і ліпідного обміну.

2. Окремі показники, що традиційно характеризують ліпідно-вуглеводний метаболізм, із антропометричними параметрами не формують значущого зв'язку, проте коефіцієнти (HOMA-IR, QUICKI, Revised-QUICKI, ISI-FFA, McAuley) викривають вірогідну кореляцію.

3. Вже у підлітків з надлишковою масою без значущих змін глікемічного профілю порушена чутливість тканин до інсуліну, а відсоток жиру в організмі та абдомінальний тип жиророзподілу найбільше асоціюються з інсулінорезистентністю.

4. Інсулінорезистентність, що виміряна за допомогою коефіцієнтів, зростає зі збільшенням надлишку маси у підлітків, тобто, ймовірно, носить ступеневий характер, що потребує подальших досліджень.

Список літератури

1. Rosen E. D. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis / E. D. Rosen, B. M. Spiegelman // *Nature*. — 2006. — V. 444. — P. 847–853.
2. Fatty acid cycling in the fasting rat / B. Kalderon, N. Mayorek, E. Berry [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2000. — V. 279. — P. 221–227.
3. Metabolism of lipids in human white adipocyte / V. Large, O. Peroni, D. Letexier [et al.] // *Diabetes Metab.* — 2004. — V. 30 (4). — P. 294–309.
4. Boden G. Role of fatty acids in pathogenesis in insulinresistance and NIDDM / G. Boden // *Diabetes*. — 1977. — V. 46. — P. 3–10.

5. *Jelic K.* Model of NEFA dynamics with focus on the postprandial state / K. Jelic, C. E. Hallgreen, M. A. Colding-Jorgensen // *Ann. Biomed. Eng.* — 2009. — V. 37 (9). — P. 1897–1909.
6. Defective lipolysis and altered energy metabolism in mice lacking adipose triglyceride lipase / G. Haemmerle, A. Lass, R. Zimmermann [et al.] // *Science.* — 2006. — V. 312. — P. 734–737.
7. Targeted disruption of hormone-sensitive lipase results in male sterility and adipocyte hypertrophy, but not in obesity / J. Osuga, S. Ishibashi, T. Oka [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — V. 97. — P. 787–792.
8. The adipose tissue phenotype of hormone-sensitive lipase deficiency in mice / S. P. Wang, N. Laurin, J. Himms-Hagen [et al.] // *Obes. Res.* — 2001. — V. 9. — P. 119–128.
9. *Frayn K. N.* Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux / K. N. Frayn // *Diabetologia.* — 2002. — V. 45 (9). — P. 1201–1210.
10. Regulation of lipolysis in adipocytes / R. E. Duncan, M. Ahmadian, K. Jaworski [et al.] // *Annu. Rev. Nutr.* — 2007. — V. 27. — P. 79–101.
11. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response / ed. by F. Branka, H. Nikogosian, T. Lobstein. — Copenhagen, 2007. — 339 p.
12. Stearoyl CoA desaturase 2 is required for PPAR γ expression and adipogenesis in cultured 3T3-L1 cells / J. L. Christianson, S. Nicoloso, J. Straubhaar, M. P. Czech // *J. Biol. Chem.* — 2007. — V. 283. — P. 2906–2916.
13. Regulation of fatty acid movement in human adipose tissue in the postabsorptive-to-postprandial transition / K. N. Frayn, S. Shadid, R. Hamrani [et al.] // *Am. J. Physiol.* — 1994. — V. 266. — P. E308–E317.
14. *Qatanani M.* Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu / M. Qatanani, M. A. Lazar // *Genes Dev.* — 2007. — V. 21. — P. 1443–1455.
15. *Rajala M. W.* Minireview: the adipocyte — at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis / M. W. Rajala, P. E. Scherer // *Endocrinology.* — 2003. — V. 144. — P. 3765–3773.
16. *Unger R. H.* Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications / R. H. Unger // *Diabetes.* — 1995. — V. 44. — P. 863–870.
17. *Unger R. H.* Lipotoxic diseases / R. H. Unger // *Ann. Rev. Med.* — 2002. — V. 53. — P. 319–336.
18. *Shulman G. I.* Cellular mechanisms of insulin resistance / G. I. Shulman // *J. Clin. Invest.* — 2000. — V. 106. — P. 171–176.
19. *Biddinger S. B.* From mice to men: insights into the insulin resistance syndromes / S. B. Biddinger, C. R. Kahn // *Ann. Rev. Physiol.* — 2006. — V. 68. — P. 123–158.
20. *Bouzakri K.* MAP4K4 gene silencing in human skeletal muscle prevents tumor necrosis factor- α -induced insulin resistance / K. Bouzakri, J. R. Zierath // *J. Biol. Chem.* — 2007. — V. 282. — P. 7783–7789.
21. The role of lipids in the pathogenesis of muscle insulin resistance and β -cell failure in type II diabetes and obesity / E. W. Kraegen, G. J. Cooney, J. M. Ye [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2001. — V. 109 (suppl. 2). — P. S189–S201.
22. Role of the Toll-like receptor 4/NF- κ B pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages / T. Suganami, K. Tanimoto-Koyama, J. Nishida [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2007. — V. 27. — P. 84–91.
23. *Morino K.* Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction / K. Morino, K. F. Petersen, G. I. Shulman // *Diabetes.* — 2006. — V. 55 (suppl. 2). — P. S9–S15.
24. Diagnosing insulin resistance in the general population / K. A. McAuley, S. M. Williams, J. I. Mann [et al.] // *Diabetes Care.* — 2001. — V. 24. — P. 460–464.
25. Incorporation of the fasting plasma FFA concentration into QUICKI improves its association with insulin sensitivity in nonobese individuals / G. Perseghin, A. Caumo, M. Caloni [et al.] // *The J. of Clinical Endocrinology & Metabolism.* — 2001. — V. 86, № 10. — P. 4776–4781.
26. *Poretsky L.* Principles of diabetes mellitus / L. Poretsky — Springer : Science + Business Media, LLC, 2010.
27. *Durnin V. G. A.* Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years / V. G. A. Durnin, J. Womersley // *Br. J. Nutrition.* — 1974. — V. 32. — P. 77–97.
28. *Reilly J. J.* Determination of body composition from skinfold thickness: a validation study / J. J. Reilly, J. Wilson, V. G. A. Durnin // *Archives of Disease in Childhood.* — 1995. — V. 73. — P. 305–310.
29. *Луфт В. М.* Трофологический статус: критерии оценки и диагностики нарушений питания / В. М. Луфт, А. В. Луфт. — СПб., 2010. — 74 с.
30. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care.* — 2003. — V. 26 (suppl. 1). — P. S5–S20.

31. Seltzer S. Insulin secretion in response to glycemic stimulus / S. Seltzer, W. Allen, A. Herron // J. Clin. Invest. — 1967. — V. 40. — P. 323–335.
32. Plasma insulin, C-peptide, and proinsulin concentrations in obese and nonobese individuals with varying degrees of glucose tolerance / G. M. Reaven, Y. D. Chen, C. B. Hollenbeck [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — V. 76. — P. 44–48.
33. Friedewald W. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge / W. Friedewald, R. Levy, D. Fredrickson // Clin. Chem. — 1972. — V. 18. — P. 499–502.
34. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski [et al.] // Diabetologia. — 1985. — V. 28. — P. 412–419.
35. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple accurate method for assessing insulin sensitivity in humans / A. Katz, S. S. Nambi, K. Mather [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — V. 85. — P. 2402–2410.
36. Belfiore F. Insulin sensitivity indices calculated from basal and oGTT-induced insulin, glucose and FFA levels / F. Belfiore, S. Ianello, G. Volpicelli // Mol. Genet. Metab. — 1998. — V. 63. — P. 134–141.
37. Distribution of fasting plasma insulin, free fatty acids, and glucose concentrations and of homeostasis model assessment of insulin resistance in a representative sample of Quebec children and adolescents / P. Allard, E. E. Delvin, G. Paradis [et al.] // Clin. Chem. — 2003. — V. 49. — P. 644–649.
38. Associations between insulin and glucose concentrations and anthropometric measures of fat mass in Australian adolescents / E. Denney-Wilson, C. T. Cowell, A. D. Okely [et al.] // BMC Pediatr. — 2010. — V. 11. — P. 10–58.
39. Reinehr T. Insulin sensitivity indices of glucose and free fatty acid metabolism in obese children and adolescents in relation to serum lipids / T. Reinehr, W. Kiess, W. Andler // Metabolism. — 2005. — V. 54 (3). — P. 397–402.
40. Comparison of insulin resistance by indirect methods — HOMA, QUICKI and McAuley — with fasting insulin in patients with type 2 diabetes in Galle, Sri Lanka: a pilot study / L. M. Hettihewa, S. Palangasinghe, S. Jayasinghe [et al.] // OJHAS. — 2006. — V. 5. — P. 1–2.
41. Brandou F. Limited accuracy of surrogates of insulin resistance during puberty in obese and lean children at risk for altered glucoregulation / F. Brandou, J.-F. Brun, J. Mercier // The J. of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2005. — V. 90, № 2. — P. 761–767.
42. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents / C. W. Yeckel, R. Weiss, J. Dziura [et al.] // JCEM. — 2004. — V. 89. — P. 1096–1101.
43. Surrogate estimates of insulin sensitivity in obese youth along the spectrum of glucose tolerance from normal to prediabetes to diabetes / L. George, F. Bacha, So Jung Lee [et al.] // JCEM. — 2011. — V. 96. — P. 2136–2145.

Т.В. Чайченко

РЕЦИПРОКНЫЕ ЛИПИДНО-УГЛЕВОДНЫЕ СООТНОШЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ИЗБЫТКА МАССЫ ТЕЛА

Проведен анализ литературных данных относительно липидно-углеводных соотношений как в норме, так и при избытке массы. Подчеркнута роль свободных жирных кислот как связующего звена между липидным и углеводным метаболизмом и в формировании инсулинорезистентности. Обследован 141 подросток в возрасте от 10 до 17 лет с избыточной массой тела и ожирением с детальной антропометрией, оценкой гликемического статуса (по уровням глюкозы и инсулина натощак, результатам орального глюкозотолерантного теста), липидного статуса (по уровням общего холестерина, липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности, триглицеролов), уровня свободных жирных кислот натощак с последующим расчетом суррогатных коэффициентов инсулинорезистентности (QUICKI, revised-QUICKI, ISI-FFA, McAuley) и HOMA-IR. Установлено, что уже у подростков с избыточной массой без значимых изменений гликемического и липидного статусов нарушена чувствительность тканей к инсулину, которая достоверно диагностируется с помощью тестов, одновременно включающих показатели углеводного и липидного обменов. Традиционные маркеры липидно-углеводного метаболизма с антропометрическими параметрами не формируют значимой связи, однако суррогатные коэффициенты демонстрируют достоверную корреляцию. Наиболее существенно с инсулинорезистентностью ассоциированы процент жира в организме и абдоминальный тип жирораспределения. Результаты исследования показывают, что инсулинорезистентность нарастает по мере накопления массы у подростков и, вероятно, носит ступенчатый характер.

Ключевые слова: липидный и углеводный обмен, избыточная масса, ожирение.

T.V. Chaychenko

RECIPROCAL LIPID-CARBOHYDRATE RATIO IN ADOLESCENTS WITH VARYING DEGREES OF EXCESS BODY WEIGHT

The literature regarding lipid-carbohydrate interrelations in both normal and with excess weight are analyzed. The role of free fatty acids as a link between lipid and carbohydrate metabolism and in the insulin resistance formation. 141 overweight and obese adolescents ages of 10 and 17 years were examined with detailed anthropometry, assessment of glycemic status (over the levels of fasting glucose and insulin, the results of oral glucose tolerance test), lipid status (over the levels of total cholesterol, HDL, LDL, VLDL, TG), level of fasting free fatty acids with subsequent calculation of the surrogate insulinsensitivity coefficients (QUICKI, revised-QUICKI, ISI-FFA, McAuley) and HOMA-IR. It is established, that even overweight adolescents without significant changes in glycemic and lipid status has an impaired insulin sensitivity, which is reliably diagnosed by tests that include both carbohydrate and lipid metabolism parameters. Traditional markers of lipid-carbohydrate metabolism with the anthropometric parameters do not form meaningful connection, but the surrogate coefficients demonstrate significant correlation. The body fat percentage and abdominal fat predisposition most associated on the insulinsensitivity. The results show that insulinresistance increases with the degree of excess mass and is probably stepwise.

Key words: *lipoid and carbohydrate metabolism, excessive body mass, obesity.*

Поступила 15.09.11

УДК 616-018.2-007.17-053.5-02:616.15-097-056

Т.В. Фролова, О.В. Охалкіна

Харківський національний медичний університет

КОНСТИТУЦІЙНО-БІОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ ФОРМУВАННЯ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ

Представлені результати аналізу поширеності генетичної детермінації груп крові і резус-фактора в дитячій популяції Харківського регіону та їхній взаємозв'язок з хронічною патологією, в тому числі і при порушенні фібрилогенезу. Доведено, що популяційні особливості профілю груп крові серед дитячого населення віддзеркалюють генетичну детермінацію несприятливих змін, які відбуваються в стані здоров'я дитячого населення, що, безумовно, потребує проведення подальших глибоких досліджень для впровадження ефективних засобів превентивної профілактики щодо формування хронічної патології у дітей.

Ключові слова: *дитяча популяція, групи крові, хронічна соматична патологія, дисплазія сполучної тканини.*

Дисплазія сполучної тканини — генетично детермінований стан, який характеризується дефектами волокнистих структур та основної речовини сполучної тканини, що призводить до розладу гомеостазу на тканинному, органному й організменому рівнях у вигляді різних морфофункціональних порушень вісцеральних і локомоторних органів з прогресивним перебігом [1].

Відомо, що група крові є генетично детермінованою ознакою, проте не є випадковістю, оскільки для максимальної адаптації до певних умов, як сприятливих, так і шкідливих, із можливих комбінацій виокремлюється та група крові (на рівні популяції), яка найбільше відповідає цим умовам [2–4]. Існує закономірність між групою крові і ризиком розвитку деяких захворювань за рахунок генетично зумовленої структури ферментів, білків, глікопротеїдів та ін., які визначають властивості тканин організму щодо спадкової схильності до розвитку окремих захворювань [5, 6].

Спадкові фактори мають велике значення у формуванні і прогресуванні недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ), але їхня дія посилюється за наявності певного тла, яким можуть бути і внутрішні біологічні характеристики організму дитини. Одним з біологічних чинників, який впливає на формування здоров'я дитини, є її група крові. Кожна з чотирьох

груп крові являє собою набір антигенних рішень у відповідь на несприятливі зміни навколишнього середовища [7, 8]. Таким чином, в результаті вивчення конституційних особливостей антигенних показників внутрішнього середовища організму (система АВ0 і резус-фактор) з'являється інтегративна деталізуюча інформація щодо морфологічних факторів ризику і спадкової схильності до розвитку окремих захворювань.

Метою дослідження було встановити взаємозв'язок груп крові дітей, які постійно мешкають у Харківському регіоні, з розвитком хронічних захворювань, зокрема диспластикозалежної патології.

Матеріал і методи. Шляхом експедиційних виїздів до організованих дитячих колективів комплексно обстежено 1200 дітей віком від 8 до 17 років; з них 541 дитина — постійні мешканці м. Харкова та 659 дітей постійно мешкають у сільських районах Харківської області.

Аналіз стану здоров'я дітей у популяції проводили з урахуванням даних обліку захворюваності дітей за зверненням (експертна оцінка форми ф.130/у за спеціальною картою) і даних, отриманих при проведенні цільових медичних оглядів у межах цього дослідження. На підставі анамнестичних даних, фенотипичних ознак і результатів клініко-лабораторних досліджень було відібрано 307 дітей з синдромом НДСТ.

Групи крові визначали за системою АВО в сукупності з резус-фактором (Rh) за загальноприйнятими методиками.

Статистичний аналіз та оцінювання достовірності результатів досліджень проводили з використанням параметричних і непараметричних критеріїв (критерій Стюдента–Фішера, Ван дер Вардена та ін.), імовірного розподілу ознак і кореляційного аналізу. Дослідження виконано з урахуванням міжнародних біоетичних стандартів щодо згоди батьків на участь дитини в обстеженні.

Результати та їх обговорення. При дослідженні популяційного профілю дітей за групами крові було встановлено, що у дітей Харківського регіону найбільш поширеною є I(0) Rh⁺ група крові [у (29,84±1,5) %; p<0,05] незалежно від наявності або відсутності синдрому НДСТ. Друге і третє місце за поширеністю займають відповідно III(B0) Rh⁺ [у (19,84±1,55) %] і II(A0) Rh⁺ [у (19,48±1,65) %]. Найменш за все в Харківському регіоні дітей з IV(AB) групою крові як з Rh⁺, так і з Rh⁻ (таблиця).

IV(AB) групи крові. Окрім того, встановлена достовірна відмінність у показниках поширеності II(A0) Rh⁺ групи крові у дітей з НДСТ і без цього синдрому. Так, II(A0) Rh⁺ майже в 3 рази частіше зустрічається у дітей без ознак НДСТ [у (23,91±1,40) %], ніж у дітей з синдромом НДСТ [у (8,33±0,80) %; p<0,001].

Таким чином, у дітей з синдромом НДСТ достовірно (p<0,001) переважають насамперед групи крові резус-від'ємного типу на відміну від загальнопопуляційних показників. Достовірна залежність синдрому НДСТ від резус-фактора у дітей з II(A0) групою крові підтверджується сильною прямою кореляцією ознак НДСТ з Rh⁻ (rs=0,78; [0,95]; p<0,0001). Дані щодо зв'язку або впливу резус-ознак на стан здоров'я індивідуума (окрім перебігу вагітності) загально не визнані.

Проаналізувавши отримані результати, ми дійшли висновку, що негативна резус-ознака є ознакою синдрому НДСТ, яка притаманна для дітей нашого регіону, що, безумовно, потребує проведення подальших глибоких досліджень.

Розподіл дітей Харківського регіону за групами крові (за системою АВО)

Група крові і резус-фактор	Всього	Діти без НДСТ	Діти з НДСТ
I(0) Rh ⁺	29,84±1,50	33,33±2,10	21,05±1,45
I(0) Rh ⁻	6,24±0,40	4,89±0,35*	9,65±1,05*
II(A0) Rh ⁺	19,48±1,65	23,91±1,40*	8,33±0,80*
II(A0) Rh ⁻	8,11±0,70	3,84±0,35*	18,86±1,70*
III(B0) Rh ⁺	19,84±1,55	20,94±1,80	17,10±1,60
III(B0) Rh ⁻	7,12±0,80	4,36±0,50*	14,04±1,25*
IV(AB) Rh ⁺	5,37±0,65	5,24±0,55	5,70±0,60
IV(AB) Rh ⁻	4,00±0,45	3,49±0,50	5,26±0,60

Примітка. * Відмінності показників у залежності від наявності НДСТ достовірні на рівні не менше p<0,05.

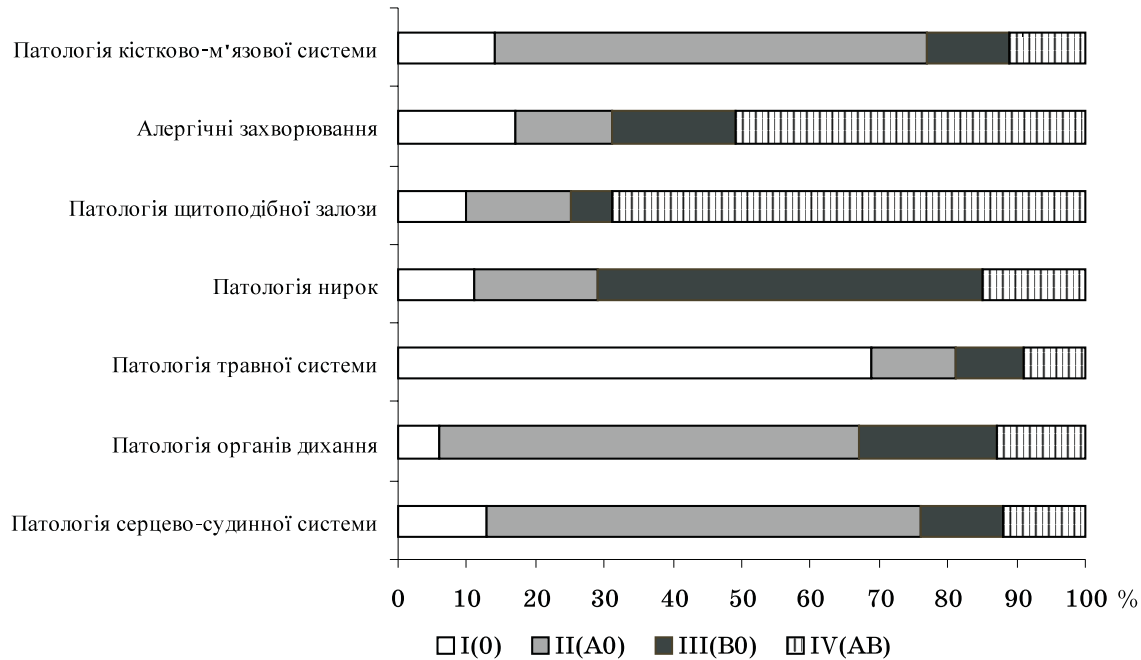
Позитивний резус-фактор достовірно частіше зустрічається у дітей з I(0), II(A0) і III(B0) групами крові, ніж негативний резус-показник (p<0,05). У дітей з IV(AB) групою крові Rh⁺ фактор зустрічається частіше за Rh⁻ фактор, але без достовірно значущих відмінностей — у (5,37±0,65) і (4,00±0,45) % дітей відповідно (p>0,05).

Особливості дітей з синдромом НДСТ щодо належності до групи крові полягають у достовірно більшій поширеності серед цих дітей резус-від'ємної II(A0) (майже у 6 разів), III(B0) (більш ніж у 3 рази) і I(0) (у 2 рази) груп крові. Також спостерігається дещо більша поширеність і з боку резус-від'ємної

Виходячи з теорії впливу групи крові на схильність до розвитку окремих захворювань, було проаналізовано поширеність хронічної патології у дітей популяції залежно від групи крові дитини за системою АВО [2].

Результати кореляційного аналізу показали, що у дітей з I(0) групою крові переважає патологія травної системи (rs=0,62; [0,95]; p<0,004); у дітей з III(B0) групою — захворювання сечовидільної системи (rs=0,71; [0,95]; p<0,01); у дітей з IV(AB) групою крові — алергічні прояви (rs=0,58; [0,95]; p<0,005) і порушення функції щитоподібної залози (rs=0,60; [0,95]; p<0,002). У дітей з II(A0) групою крові відмічається різнома-

нітність патології. Так, достовірно частіше спостерігається хронічна патологія з боку серцево-судинної системи, органів дихання і ЛОР-органів, більшість дітей з цієї групою крові — діти, які часто хворіють, в середньому ($63,0 \pm 2,0$) % дітей з II(AO) групою крові мають порушення з боку кістково-м'язової системи ($p < 0,05$), рисунок.



Поширеність хронічної патології серед дітей з різними групами крові

Таким чином, найбільш поширені популяційні групи дітей з хронічними захворюваннями кістково-м'язової, серцево-судинної і травної систем мають I(0) і II(A0) групи крові. I(0) група крові має найбільшу розповсюдженість серед дитячого населення, тоді як II(A0) група крові є визначальною серед дітей популяції з синдромом НДСТ, що також свідчить про вплив диспластичних порушень на структуру і рівень хронічної патології і, безумовно, підтверджує генетичну детермінацію несприятливих змін, які відбуваються у стані популяційного здоров'я дитячого населення Харківського регіону.

Висновки

1. У дитячій популяції Харківського регіону найбільш поширеною є I(0) Rh⁺ група крові незалежно від наявності або відсутності синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Друге і третє місця за поширеністю займають відповідно III(B0) Rh⁺ і II(A0) Rh⁺, менш за все дітей з IV(AB) групою крові як з Rh⁺, так і з Rh⁻.

2. Для дітей з I(0) групою крові притаманною є патологія травної системи; у дітей з III(B0) групою — захворювання сечовидільної системи; у дітей з IV(AB) групою крові частіше реєструються алергічні прояви і порушення функції щитоподібної залози. Для дітей з II(A0) групою крові притаманні поліорганні прояви з боку серцево-

судинної системи, органів дихання, ЛОР-органів і кістково-м'язової системи.

3. У дітей Харківської популяції з синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини найбільш поширеною є II(A0) група крові з притаманною структурою та рівнем хронічної патології.

4. У дітей з порушенням фібрилогенезу достовірно переважають групи крові резус-від'ємного типу на відміну від загальнопопуляційних показників, що дозволяє негативно резус-ознаку розглядати в якості генетично окресленої ознаки синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини, що притаманна дітям нашого регіону.

Таким чином, популяційні особливості профілю груп крові серед дитячого населення віддзеркалюють генетичну детермінацію несприятливих змін, які відбуваються в стані здоров'я дитячого населення, що, безумовно, потребує проведення подальших глибоких досліджень для впровадження ефективних засобів превентивної профілактики щодо формування хронічної патології у дітей.

Список літератури

1. Клеменов А. В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани / А. В. Клеменов. — М. : Информтех, 2006. — 120 с.
2. Air pollution by ozone in Europe summer 2007. Preliminary results, period April — September 2007 (last update 06.12.07, based on data received before 04.12.07) EEA/ETC-ACC (the European Environment Agency's European Topic Centre on Air and Climate Change).
3. The relation between temperature, ozone, and mortality in nine french cities during the heat wave of 2003 / L. Filleul, S. Cassadou, S. Médina [et al.] // Environ Health Prospect. — 2006. — V. 114. — P. 1344–1347.
4. Short communication: changes in micromineral, magnesium, cytokine, and cortisol concentrations in blood of dairy goats following intramammary inoculation with *Staphylococcus aureus* / J. L. Ma, J. F. Wang, K. Wang [et al.] // J. Dairy Sci. — 2007. — V. 90, № 10. — P. 4679–4683.
5. Bacterial glycosidases for the production of universal red blood cells / Q. Liu, G. Sulzenbacher, H. Yuan [et al.] // Nat. Biotechnol. — 2007. — V. 25. — P. 454.
6. Biomolecular characterization and protein sequences of the campanian hadrosaur *B. canadensis* / H. Schweitzer, W. Zheng, L. Organ [et al.] // Science. — 2009. — V. 324 (5927). — P. 626.
7. Daniels G. Fetal blood group genotyping: present and future / G. Daniels, K. Finning, P. Martin // Ann. N.-Y. Acad. Sci. Summers. — 2006. — V. 1075. — P. 88–95.
8. Change in blood group in systemic lupus erythematosus / Hovinga I. Kremer, M. Koopmans, E. de Heer, J. Bruijn // The Lancet. — 2007. — V. 369 (9557). — P. 186–187.

Т.В. Фролова, О.В. Охачкина

КОНСТИТУЦИОНАЛЬНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ

Представлены результаты анализа распространенности генетически детерминированных групп крови и резус-фактора в детской популяции Харьковского региона и их взаимосвязь с хронической патологией, в том числе и при нарушении фибриллогенеза. Установлено, что популяционные особенности профиля групп крови среди детского населения отображают генетическую детерминацию неблагоприятных изменений в состоянии здоровья детского населения, что предопределяет проведение дальнейших углубленных исследований для разработки эффективных методов превентивной профилактики хронической патологии у детей.

Ключевые слова: детская популяция, группы крови, хроническая соматическая патология, дисплазия соединительной ткани.

Т. V. Frolova, O. V. Okchapkina

CONSTITUTION AND BIOLOGICAL RISK FACTORS OF DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE FORMATION IN CHILDREN

The results of hereditary determined blood groups and Rh factor in the childish Kharkiv population spreadness analysis were shown, their intercorrelation with fibrillogenesis disorders was proved. It was determined, that features of blood groups in childish population determine hereditary peculiarities of their health condition. It predetermines the carrying out deep investigations in order to work out methods of effective prophylactics of chronic pathology in children.

Key words: children population, blood groups, chronic somatic pathology, dysplasia of connective tissue.

Поступила 14.04.11

УДК 616.36-002.1-002.6-053-07:616.36-008.8-036

З.В. Єлоєва

Харківська медична академія післядипломної освіти

НАСЛІДКИ ХОЛЕСТАТИЧНИХ ВАРІАНТІВ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ А У ДІТЕЙ

Проведено фізико-хімічне дослідження жовчі у дітей з циклічним і ациклічним варіантами вірусного гепатиту А з метою розробки діагностичних критеріїв біліарних порушень унаслідок захворювання. У 105 із 150 обстежених дітей вірусний гепатит А перебігав циклічно, а у 45 — ациклічно, з переважанням холестазу. Результати досліджень свідчать про патогенетичну роль холестазу у формуванні холецистохолангітів і холелітіазу внаслідок вірусного гепатиту А у дітей. Виявлення в жовчі факторів холестазу, запалення та літогенезу є показанням для проведення антихолестатичної, протизапальної та літолітичної терапії.

Ключові слова: наслідки вірусного гепатиту А, холестаза, літогенез.

Вірусний гепатит А є частим інфекційним захворюванням у дитячому віці і може бути причиною розвитку біліарних порушень.

У наш час захворювання біліарної зони у дітей становлять 10 % (А.М. Запруднов, 1991). Найбільш вірогідним способом виявлення групи ризику щодо розвитку постхолестатичних порушень біліарної системи серед хворих на вірусний гепатит А є аналіз перебігу захворювання: при гострому, циклічному перебігу спостерігається одужання без ускладнень, при затяжному, ациклічному — розвиток або поглиблення біліарних порушень [1–7].

Таким чином, питання профілактики та корекції біліарних порушень при вірусному гепатиті А майже не розроблені, що пов'язано з труднощами ранньої діагностики. Найбільш перспективним шляхом розвитку методів ранньої діагностики є фізико-хімічне дослідження жовчі.

Ураховуючи теоретичні припущення, метою даної роботи була розробка діагностичних критеріїв запальних і літогенних порушень біліарної зони при вірусному гепатиті А у дітей.

Матеріал і методи. Фізико-хімічне дослідження жовчі проводили у 150 дітей 5–14 років з різними варіантами перебігу вірусного гепатиту А: у 105 — з циклічним перебігом і у 45 — з ациклічним. Контрольна група складала 17 здорових дітей.

Для дослідження біофізичних властивостей жовчі використано мікроскопію в поляризованому світлі з метою визначення фазового складу жовчі та механізму кристалізації ліпідів за методом Кононенка–Запецького (1986) і коагуляційну пробу за методом Макі і Suzuki в модифікації Мансурової і Шоджонова (1990) як тест на літогенність. При біохімічному дослідженні жовчі визначали такі компоненти: загальний холестерин (зХС) за Енгельгардтом–Смирновою, сумарні жовчні кислоти (сЖК) за Рейнхольдом–Вільсоном, фосфоліпіди (ФЛ) за Фіске–Субароу. Крім того, встановлювали холатохолестериновий коефіцієнт (ХХК); індекс насичення холестерином (ІНХ); механізм кристалізації ліпідів (МКЛ); вивчали реакцію коагуляції (РК). Одержані дані обробляли статистично.

Результати та їх обговорення. Кількісні показники жовчі подані в табл. 1. Встановлено, що рівень зХС вище, ніж у контрольній групі, тільки при ациклічному перебігу вірусного гепатиту А, у дітей з циклічним перебігом практично не відрізняється від норми ($p > 0,05$). При ациклічному перебігу вміст сЖК нижче норми з більшим ступенем вірогідності у порівнянні з показником при циклічному перебігу. Рівень ФЛ при циклічному перебігу хвороби нижче контрольних значень, при ациклічному перебігу ця тенденція зберігається, але абсолютні значення вмісту ФЛ ще нижчі.

Таблиця 1. Кількісні показники жовчі у дітей з різними варіантами перебігу вірусного гепатиту А, ($M \pm m$) мМ/л

Показник	Контроль	Хворі на вірусний гепатит А		р	р ₁	р ₂
		ациклічний перебіг	циклічний перебіг			
зХС	1,59±0,09	5,26±0,39	2,32±0,19	<0,001	>0,05	<0,001
сЖК	21,1±1,6	22,48±2,73	21,58±1,06	<0,01	>0,1	<0,01
ФЛ	5,7±0,3	13,32±1,15	10,15±0,60	<0,001	<0,05	<0,05

Примітка. Різниця достовірна при порівнянні показників: р — здорових і дітей з ациклічним перебігом захворювання; р₁ — здорових і дітей з циклічним перебігом захворювання; р₂ — дітей з ациклічним і циклічним перебігом вірусного гепатиту. Тут і в табл. 2.

Обчислені літогенні індекси й якісні показники жовчі подані в табл. 2. При ациклічному перебігу захворювання всі показники підвищені з високим ступенем вірогідності, що свідчить про відсутність колоїдної стабільності та значне підвищення літоген-

полях зору з одиничними на препарат ромбоподібними кристалами моногідрату холестерину.

Реакція коагуляції мала сумнівні результати: при струшуванні жовч лише втрачала прозорість.

Таблиця 2. Літогенні індекси й якісні показники жовчі у дітей з різними варіантами перебігу вірусного гепатиту А ($M \pm m$)

Показник	Контроль	Хворі на вірусний гепатит А		р	р ₁	р ₂
		ациклічний перебіг	циклічний перебіг			
ХХК	13,99±0,93	4,62±0,45	10,50±0,40	<0,001	<0,001	<0,001
ІНХ	2,35±0,15	3,61±0,17	2,47±0,07	<0,05	>0,01	<0,05
МКЛ, у. о.	0,59±0,12	3,77±0,22	0,45±0,08	<0,001	>0,05	<0,001
РК, у. о.	0	2,66±0,10	0,56±0,08	<0,001	<0,01	<0,01

них властивостей жовчі. Відсутність міцельної стабільності, у свою чергу, призводить до випадання нерозчинного у воді холестерину і його кристалізації з подальшим літогенезом у жовчному міхурі та жовчних протоках. При затяжному перебігу вірусного гепатиту А МКЛ — аномальний дисклінаційний, з фібрилярними кристалами ефірів холестерину (показник запального процесу) та твердими кристалами моногідрату холестерину. Що стосується коагуляційної реакції, то при ациклічному перебігу вірусного гепатиту А відмічалась позитивна проба, рясний стійкий опад жовто-зеленого кольору. При циклічному перебігу хвороби МКЛ переважно дендритний, близький до нормального, з рідкими кристалами в усіх

Висновки

Фізико-хімічне дослідження жовчі дозволяє діагностувати запальні та літогенні порушення при вірусному гепатиті А у дітей в залежності від характеру перебігу захворювання.

Холестаза може бути тригерним агентом літогенезу, а також ініціатором запальних процесів у жовчних шляхах.

Ациклічні (затяжні) варіанти перебігу вірусного гепатиту А у дітей прогностично небезпечні для розвитку внаслідок цього захворювання холецистохолангітів і холелітіазу.

Виявлення в жовчі факторів холестазу, запалення та літогенезу є показанням для проведення антихолестатичної, протизапальної та літолітичної терапії.

Список літератури

1. Учайкин В. Ф. Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей / В. Ф. Учайкин, Н. И. Нисевич, Т. В. Чердиченко. — М. : Новая Волна, 2003. — 432 с.
2. Гунякова В. К. Вирусный гепатит у детей: клинико-эпидемиологические и социальные аспекты / В. К. Гунякова // Рос. педиатр. журн. — 2005. — № 3. — С. 21–25.
3. 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.
4. Кольман Я. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К. Г. Рем. — М. : Мир, 2000. — 469 с.

5. Крамарев С. А. Вирусные гепатиты у детей / С. А. Крамарев // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. — 2005. — № 1. — С. 17–20.

6. Майер К. Л. Гепатит и последствия гепатита / К. Л. Майер. — М. : ГЭОТАР-Медицина, 2004. — 720 с.

7. Мансурова Ф. Х. Оаит дифференцированной 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

ИСХОДЫ ХОЛЕСТАТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А У ДЕТЕЙ

Проведено физико-химическое исследование желчи у детей с циклическими и ациклическими вариантами вирусного гепатита А в целях разработки диагностических критериев билиарных нарушений в исходе заболевания. У 105 из 150 обследованных детей вирусный гепатит А протекали циклично, а у 45 — ациклично, с превалированием холестаза. Результаты исследований свидетельствуют о патогенетической роли 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: исходы вирусного гепатита А, холестаз, литогенез.

Z.V. Yeloyeva

THE OUTCOMES OF CHOLESTATIC VARIANTS OF VIRAL HEPATITIS A IN CHILDREN

Physico-chemical bile study of children who suffer from viral hepatitis A with cyclic and acyclic course have been carried out as well as the diagnostic criteria of biliary disorders in the termination of disease has been worked out. The results of investigation carried out the pathogenetic role of cholestasis in the formation of cholecystocholangitis and cholelithiasis in the termination of viral hepatitis A in children. The cholestasis, lithogenesis and inflammation factors, revealed in bile, based the necessity of prescription of anticholestatic, contrinflammatory and litholytic therapy.

Key words: viral hepatitis A outcomes, cholestasis, lithogenesis.

Поступила 18.11.10

НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

УДК 616.89-008.19:616.127-005.8:616.831-005.1

*В.Б. Михайлов**Харьковский национальный медицинский университет***ХАРАКТЕРИСТИКА НЕПСИХОТИЧЕСКИХ
ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ЛИЦ,
ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА
И ИШЕМИЧЕСКИЙ МОЗГОВОЙ ИНСУЛЬТ**

Исследовали непсихотические психические нарушения у лиц, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и ишемический мозговой инсульт (МИ). Обследование проводилось в три этапа: 1-й — в течение 28 дней после перенесенного ИМ и МИ (острый период), 2-й — через 3 месяца после события, 3-й — через 6 месяцев после события (восстановительный период). В остром периоде у лиц, перенесших МИ, на фоне сохранения когнитивных функций ведущим был болевой синдром, при котором формировались психоэмоциональные нарушения. В дальнейшем психоэмоциональные нарушения уменьшались, у больных формировались реакции невротического уровня с преобладанием тревожно-депрессивной симптоматики. В остром периоде МИ у всех больных первичным было нарушение уровня сознания с последующими когнитивными расстройствами. Базисными также были астенический и болевой синдромы. В дальнейшем представленность и выраженность когнитивных нарушений уменьшалась, на первое место выходили психоэмоциональные расстройства. Базисным оставался астенический синдром, который приобретал ипохондрическую, депрессивную, тревожную и истероформную окраску.

Ключевые слова: эмоциональные нарушения, когнитивные нарушения, инфаркт миокарда, мозговой инсульт.

Особое место в регистре психосоматической патологии занимает проблема сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Это связано прежде всего с их большой распространенностью, в том числе и у лиц трудоспособного возраста, высокой смертностью и инвалидностью от этой патологии [1–3].

Наиболее тяжелыми осложнениями ССЗ являются инфаркт миокарда (ИМ) и мозговой инсульт (МИ) [3–5]. У большинства больных, перенесших ИМ и МИ, отмечаются различные психические расстройства непсихотического уровня, которые приобретают особую актуальность в связи с тем, что осложняют течение, исход заболевания, восстановительно-реабилитационные процессы, усугубляют дезадаптацию пациентов, ухудшают качество их жизнь и социальное функционирование [4–9].

Изложенное послужило основанием для проведения данного исследования, целью которого явилось изучение характеристики непсихотических психических расстройств у лиц, перенесших ИМ и ишемический МИ.

Материал и методы. Было проведено комплексное клиничко-психопатологическое обследование 60 больных: 30 больных, перенесших ИМ, и 30 больных, перенесших ишемический МИ.

Среди обследованного контингента преобладали мужчины: из 60 пациентов было 38 мужчин (63,3 %) и 22 женщины (36,6 %). У больных с ИМ преобладали пациенты в возрасте 46–55 лет, у больных с МИ — в возрасте 56–65 лет.

Обследование пациентов проводили в три этапа: 1-й — в течение 28 дней с момента перенесенного ИМ или МИ (острый период),

© В.Б. Михайлов, 2011

2-й — через 3 месяца после события (восстановительный период), 3-й — через 6 месяцев после события (восстановительный период).

Были использованы такие методы исследования, как клинико-психопатологические, психодиагностические: шкала депрессии Гамильтона (HDRS), шкала депрессии Бека, шкала реактивной тревоги и личностной тревожности Спилбергера–Ханина, «краткая шкала оценки психического статуса» (тест MMSE), статистические [6–10].

Результаты. Проанализировав психопатологическую симптоматику у лиц, перенесших ИМ и ишемический МИ, мы смогли выделить ведущие психопатологические синдромы на этапах обследования больных. Основная психопатологическая синдромология у лиц, перенесших ИМ и МИ, на этапах исследования представлена в таблице.

привычной работы. Следует отметить, что развитие и выраженность фобической и тревожной симптоматики напрямую зависели от выраженности болевого синдрома. У пациентов достаточно представленной была астеническая симптоматика, которая входила в структуру астенотревожного (43,4 %), астенодепрессивного (16,6 %), астеноипохондрического (10,0 %) и истероформного (6,6 %) синдромов. У 13,3 % пациентов выявлялись анозогностические расстройства, проявлявшиеся нарушениями адекватности реагирования, отказом от госпитализации и лечения, снижением критической оценки собственного состояния, полным игнорированием тяжести своего состояния. У большинства больных этой группы когнитивные функции оставались сохранными (лишь у 6,6 % пациентов выявлялись умеренные когнитивные нарушения). У 6,6 %

Психопатологические синдромы у лиц, перенесших ИМ и МИ, на этапах обследования

Синдром	1-й этап				2-й этап				3-й этап			
	ИМ		МИ		ИМ		МИ		ИМ		МИ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Болевой	26	86,6	20	66,6	15	50,0	16	53,3	10	30,0	13	40,0
Нарушенного сознания	2	6,6	30	100,0	–	–	–	–	–	–	–	–
Фобический	25	83,3	3	10,0	12	40,0	4	13,3	4	13,3	6	20,0
Астенический	–	–	20	66,6	–	–	12	40,0	–	–	6	20,0
Астеноипохондрический	3	10,0	1	3,3	3	10,0	3	10,0	2	6,6	5	16,6
Астенодепрессивный	5	16,6	8	26,6	8	26,6	10	33,3	10	33,3	12	40,0
Астенотревожный	13	43,4	1	3,3	10	33,3	5	16,6	7	23,3	7	23,3
Истероформный	2	6,6	–	–	3	10,0	2	6,6	4	13,3	2	6,6
Когнитивных нарушений	4	13,3	25	83,3	4	13,3	20	66,6	4	13,3	24	80,0
Анозогностические расстройства	4	13,3	6	20,0	5	16,6	4	13,3	6	20,0	5	16,6

Как видно из данных таблицы, психопатологические синдромы у обследуемых больных были динамичными на протяжении периодов исследования.

На первом этапе обследования (острый период) у пациентов, перенесших ИМ, наиболее часто встречались: болевой (86,6 %), фобический (83,3 %) и астенотревожный (43,4 %) синдромы. Вначале у пациентов возникала болевая симптоматика, которая приводила к формированию выраженных психоэмоциональных реакций (витальный страх, беспокойство, двигательное возбуждение). Превалировали страх перед повторным инфарктом и возможной смертью от него, страх невозможности выполнения

больных отмечалось нарушение уровня сознания (обнубиляция).

У всех пациентов, перенесших МИ, в остром периоде (на первом этапе исследования) первичным являлось нарушение уровня сознания (преимущественно поверхностных форм — сомноленции, обнубиляции, оглушения). После выхода из синдрома нарушенного сознания у пациентов базисными были: синдром когнитивных нарушений (83,3 %), астенический (66,6 %) и болевой (66,6 %) синдромы. Так же, как и у пациентов, перенесших ИМ, у больных с МИ превалировали когнитивные нарушения умеренной степени выраженности. У 6,6 % пациентов отмечалась деменция легкой степе-

ни выраженности. Астенический синдром у части больных имел депрессивные (26,6 %), ипохондрические (3,3 %) и тревожные (3,3 %) черты. У 20,0 % выявлялись анозогностические расстройства. Возникновение и выраженность анозогностических расстройств при МИ были связаны прежде всего с тяжестью ишемии и выраженностью когнитивных нарушений, в то время как у больных, перенесших ИМ, они отражали личностные особенности пациентов.

В восстановительном периоде, на втором этапе исследования, у больных, перенесших ИМ, представленность болевой (50,0 %), фобического (40,0 %) и астенотревожного (33,3 %) синдромов уменьшалась. Напротив, частота и выраженность астенодепрессивного (26,6 %), истероформного (10,0 %) и астеноипохондрического (10,0 %) синдромов возрастала. Количество пациентов с когнитивными нарушениями (10,0 %) и анозогностическими расстройствами (16,6 %) также увеличивалось.

У больных, перенесших МИ, выраженность когнитивных нарушений (66,6 %), болевой (53,3 %) и астенического (40,0 %) синдромов, анозогностических расстройств (13,3 %) снижалась. Однако возрастала частота и выраженность астенодепрессивного (33,3 %), астенотревожного (16,6 %), астеноипохондрического (10,0 %), фобического (13,3 %) и истероформного (6,6 %) синдромов.

На третьем этапе исследования у лиц, перенесших ИМ, наиболее часто встречались: астенодепрессивный (33,3 %), болевой (30,0 %) синдромы и анозогностические расстройства (20,0 %). Хотя астенотревожный (23,3 %) и фобический (13,3 %) синдромы также достаточно часто диагностировались у лиц с перенесенным ИМ, выраженность их снижалась. Возрастала частота умеренных когнитивных нарушений до 13,3 %.

Список литературы

1. Михайлов Б. В. Соматоформные расстройства / Б. В. Михайлов // Здоров'я України. — 2007. — № 6/1. — С. 27–28, 53–55.
2. Мищенко Т. С. Достижения в области сосудистых заболеваний головного мозга за последние 2 года / Т. С. Мищенко // Здоров'я України. — 2010. — № 5. — С. 12–13.
3. Гостра серцева недостатність у хворих на інфаркт міокарда в умовах сучасного лікування: особливості перебігу, вплив на коротко- та довготривалий прогноз / О. М. Пархоменко, С. М. Кожухов, О. І. Іркін [та ін.] // Укр. кардіол. журнал. — 2009. — № 5. — С. 17–24.
4. Долженко М. Н. Депрессивные и тревожные расстройства при сердечно-сосудистых заболеваниях / М. Н. Долженко // Практична ангіологія. — 2006. — Т. 2, № 1. — С. 17–23.
5. Hackett M. L. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies / M. L. Hackett, C. Yapa, V. Parag, C. S. Anderson // Stroke. — 2005. — V. 36. — P. 1330–1340.
6. Банщикова В. М. Медицинская психология / В. М. Банщикова. — М. : Медицина, 1967. — 239 с.

7. Белова А. Н. Шкалы и опросники в неврологии и нейрохирургии / А. Н. Белова. — М., 2004. — 432 с.

8. Клинические шкалы и психодиагностические тесты диагностики сосудистых заболеваний головного мозга : методические рекомендации / [сост. Т. С. Мищенко, Л. Ф. Шестопалова, М. А. Трещинская]. — Харьков, 2008. — 36 с.

9. Depressive symptoms and mortality in men: results from the Multiple Risk Factor Intervention Trial / В. В. Gump, К. А. Matthews, L. E. Eberly, Y. F. Chang // Stroke. — 2005. — V. 36. — P. 98–102.

10. Бурчинский С. Г. Депрессивные расстройства в неврологической практике: возможности фитотерапевтической коррекции / С. Г. Бурчинский // Нейро News : психоневрология и нейропсихиатрия. — 2008. — № 4 (09). — С. 3–6.

В.Б. Михайлов

ХАРАКТЕРИСТИКА НЕПСИХОТИЧНИХ ПСИХІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ОСІБ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА ІШЕМІЧНИЙ МОЗКОВИЙ ІНСУЛЬТ

Досліджено непсихотичні психічні порушення у осіб, що перенесли інфаркт міокарда (ІМ) та ішемічний мозковий інсульт (МІ). Обстеження проводилось у три етапи: 1-й — протягом 28 днів після перенесеного ІМ та МІ (гострий період), 2-й — через 3 місяці після події, 3-й — через 6 місяців після події (відновний період). У гострому періоді у осіб, що перенесли ІМ, на тлі збереження когнітивних функцій провідним був больовий синдром, на основі якого формувались виражені психоемоційні порушення. В подальшому психоемоційні порушення зменшувались, у хворих формувались реакції невротичного рівня з перевагою тривожно-депресивної симптоматики. В гострому періоді МІ у всіх хворих первинним було порушення рівня свідомості з подальшими когнітивними розладами. Базисними також були астеничний і больовий синдроми. Надалі представленість і вираженість когнітивних порушень зменшувалася, на перше місце виходили психоемоційні розлади. Базисним залишався астеничний синдром, який набував іпохондричного, депресивного, тривожного й істероформного забарвлення.

Ключові слова: емоційні порушення, когнітивні порушення, інфаркт міокарда, мозковий інсульт.

V.B. Mykhaylov

CHARACTERISTICS OF NONPSYCHOTIC PSYCHOTIC DISORDERS IN CARDIAL INFARCTION AND THE CEREBRAL STROKE PATIENTS

The nonpsychotical psychotical disorders are investigated at patients with the cardial infarction (CI) and the cerebral stroke (CS). The investigation was held at 3 stages: 1st — 1 month during CI and CS (acute period), 2nd — after 3month, 3rd — after 6 month after CI and CS (recovery period). At patients with CI in acute period a main syndrome was pain. This syndrome was very important in forming of expressed psychoemotional reactions, without cognitive dysfunction. After that the main psychoemotional, vital, component gone, and personal reactions with domination anxiety-depressed disorders were formed. At patients with CS in the acute period a primary was violation of level of consciousness (from obnubulation to coma) and subsequent cognitive disorders (memory, attention, mental disturbances). Basically were asthenical and pain syndromes. After that submission and severity of cognitive disturbances decreased, on the first place were psychoemotional disturbances. Basical remained asthenic syndrome which purchased hypochondric, depression, anxious, hysteriform character.

Key words: emotional disturbances, cognitive disturbances, cardial infarction, cerebral stroke.

Поступила 21.03.11

УДК 616.831-005-06:616.8-009.836

Ю.В. Бовт, И.Н. Никишкова

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

ОСОБЕННОСТИ СУБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА СНА У ПАЦИЕНТОВ С ЭНЦЕФАЛОПАТИЯМИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Психосоматические расстройства, вызывающие ночные беспокойства и влияющие на глубину сна, могут быть одной из причин неэффективного ночного сна, которая непосредственно отражается на дневной активности и серьезно воздействует на жизнь неврологических пациентов. Показано, что различие в типе невротических нарушений у пациентов с энцефалопатиями различного генеза проявляется в характере соотношения субъективной оценки качества сна и объективной картины его эффективности.

Ключевые слова: цикл сон-бодрствование, качество сна, эффективность сна, энцефалопатии.

Расстройства сна оказывают серьезное влияние на жизнь любого человека, а в случае пациентов с неврологической патологией их воздействие приобретает особое значение [1–3]. Одной из причин «плохого», неэффективного ночного сна, непосредственно отражающейся на дневной активности, могут быть психосоматические расстройства, вызывающие ночные беспокойства и влияющие на глубину сна [4–6].

Целью работы явился анализ соотношения субъективной оценки качества сна и объективной его эффективности у пациентов с энцефалопатиями различного генеза.

Материал и методы. Было обследовано 24 пациента с соответствующими диагнозами, проходивших стационарное лечение. Качество ночного сна и дневного бодрствования определяли по величине Питтсбургского индекса качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index; PSQI) [7, 8], анализ графика и количественных характеристик ночного сна выполняли по данным дневников сна пациентов [9].

Результаты и их обсуждение. На фоне регулярного приема всеми пациентами снотворных препаратов у обследованных были выявлены расстройства сна, присущие синдрому запаздывающей фазы сна: проблемы с засыпанием, подъемом и ночными пробуждениями. У обследованных пациентов индекс качества сна (PSQI) варьировал от 13 до 17 баллов, что свидетельствовало о нали-

чий серьезных нарушений сна, делавших ночной сон неэффективным. Сами пациенты оценили качество своего сна как плохое или очень плохое. Несмотря на общий для всех пациентов тип расстройства сна, больные были разделены на три группы по степени выраженности расстройств сна и соотношению субъективной оценки качества сна и его объективной эффективности.

У пациентов 1-й группы (50 %) из всех расстройств, присущих синдрому запаздывающей фазы сна, отмечаются лишь периодические проблемы с пробуждением. Однако, несмотря на 8,5–10-часовую продолжительность сна и отсутствие проблем с засыпанием и ночными пробуждениями, эти больные, определяя качество своего сна как плохое, субъективно оценивали его длительность в среднем в 1,5 раза короче реальной (6 часов). Кроме того, пациенты 1-й группы жаловались на частые проблемы с дыханием во время сна, ощущения температурного дискомфорта (чувство жара или холода) и периодические боли. Они также отмечали снижение дневной активности в диапазоне от незначительного до серьезного из-за проблем с поддержанием должного уровня бодрствования. Большая часть пациентов 1-й группы страдает дисциркуляторной энцефалопатией гипертонико-атеросклеротического генеза с ликворной гипертензией и вегетососудистой дистонией. Кроме того, у половины данных пациентов вы-

© Ю.В. Бовт, И.Н. Никишкова, 2011

явлено емоціонально-лабільне расстройство, а у половини — смешанное тревожно-депрессивное расстройство.

У пациентов, выделенных во 2-ю группу (33 %), все расстройства цикла сон-бодрствование, характерные для синдрома запаздывающей фазы сна (проблемы с засыпанием, ночные пробуждения, длительный латентный период сна), были ярко выражены. Субъективная и объективная оценки качества сна у пациентов данной группы совпали и были определены соответственно как очень плохой и неэффективный, а основным ночным беспокойством, влиявшим на качество сна, были боли. Дневная активность этими больными также была оценена как очень плохая. У больных 2-й группы дисциркуляторная энцефалопатия I-II стадии имела, как правило, смешанный (сосудистый и травматический) генез и сопровождалась психоорганическим синдромом апатического или неврастенического типа.

Картину ночного сна больных 3-й группы (17 %) отличала иррегулярность проявления проблем, связанных с циклом сон-бодрствование, и/или сочетания их в течение как одной, так и нескольких ночей подряд (при раннем утреннем пробуждении и позднем засыпании — отсутствие латентного периода сна либо отсутствие ночных пробуждений; при раннем подъеме утром и частых ночных пробуждениях — раннее засыпание и т. п.). Пациенты данной группы указывали на боль как на главную причину плохого сна, а также жаловались на поверхностный сон. В то же время больные 3-й группы несмотря на выраженность всех расстройств сна, присущих синдрому запаздывающей фазы сна, оценили качество своего сна и бодрствования выше реальной ситуации. Так, уровень бодрствования они оценили как удовлетворительный, а снижение дневной активности ими отмечается лишь как происходящее в ряде случаев. Дисциркуляторная энцефалопатия II или III стадии пациентов 3-й группы была в основном гипертонико-атеросклеротического генеза и сопровождалась аффективно-депрессивным расстройством (эпизод умеренной депрессии без психотических симптомов).

Список литературы

1. Dagan Y. Behavioral and psychiatric consequences of sleep-wake schedule disorders / Y. Dagan, K. Borodkin // *Dialogues Clin. Neurosci.* — 2005. — V. 7, № 4. — P. 357–365.
2. Role of sleep-wake cycle on blood pressure circadian rhythms and hypertension / M. H. Smolensky, R. C. Hermida, R. J. Castriotta [et al.] // *Sleep Med.* — 2007. — V. 8, № 6. — P. 668–680.

При анализе состояния ночного сна пациентов с энцефалопатиями различного генеза наряду с 3 типами графика ночного сна выявили и 3 типа соотношения субъективной оценки пациентами качества сна и объективной картины его эффективности. Полученные данные свидетельствуют о том, что число жалоб на соматические нарушения во время ночного сна и восприятие его эффективности у пациентов с энцефалопатиями различного генеза определяется характером сопутствующего невротического расстройства. Так, для пациентов с апатическим или неврастеническим типом расстройства при выраженных нарушениях сна и бодрствования (2-я группа) было характерным совпадение субъективной оценки качества сна и реальной картины его эффективности. У пациентов с эмоционально-лабільным или тревожно-депрессивным расстройством (1-я группа) субъективное восприятие качества ночного сна отличалось от объективной его эффективности в худшую сторону, хотя нарушения цикла сон-бодрствование были менее выражены, чем у пациентов двух других групп, а на первое место выступали соматические жалобы. В то же время у пациентов с аффективно-депрессивным расстройством (3-я группа) несмотря на серьезные нарушения сна субъективная оценка его качества была выше его объективной эффективности. Таким образом, лишь треть обследованных пациентов (2-я группа) смогла дать точную оценку качества своего сна и бодрствования.

Выводы

1. У пациентов с энцефалопатиями для оценки качества ночного сна и дневного бодрствования наряду с методами, основанными на субъективной оценке эффективности сна (PSQI), важно использование методов объективизации (дневники сна), чтобы избежать формирования искаженной картины качества ночного сна.
2. Различия в типе невротических нарушений у пациентов с энцефалопатиями различного генеза отражаются на характере соотношения субъективной оценки качества сна и объективной картины его эффективности.

3. Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder / J. Massicotte-Marquez, A. Decary, J. F. Gagnon [et al.] // *Neurology*. — 2008. — V. 70, № 15. — P. 1250–1257.
4. *Costa e Silva J. A.* Sleep disorders in psychiatry / J. A. Costa e Silva // *Metabolism*. — 2006. — V. 55, № 10, suppl. 2. — P. 40–44.
5. Poor sleep quality and changes in objectively recorded sleep after traumatic brain injury: a preliminary study / D. Parcell, J. Ponsford, J. Redman [et al.] // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2008. — V. 89, № 5. — P. 843–850.
6. *Rains J. C.* Sleep and headache disorders: clinical recommendations for headache management / J. C. Rains, J. S. Poceta // *Headacher*. — 2006. — V. 46, suppl. 3. — P. 147–148.
7. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research / D. J. Buysse, C. F. Reynolds, T. H. Monk [et al.] // *Psychiatry Research*. — 1989. — V. 28, № 2. — P. 193–213.
8. Validation of a 3-factor scoring model for the Pittsburgh sleep quality index in older adults / J. C. Cole, S. J. Motivala, D. J. Buysse [et al.] // *Sleep*. — 2006. — V. 29, № 1. — P. 112–116.
9. Is self-reported morbidity related to the circadian clock? / J. Taillard, P. Philip, J. F. Chastang [et al.] // *J. Biol. Rhythms*. — 2001. — № 16. — P. 183–190.

Ю.В. Бовт, І.М. Нікішкова

ОСОБЛИВОСТІ СУБ'ЄКТИВНОЇ ОЦІНКИ ЯКОСТІ СНУ У ПАЦІЄНТІВ З ЕНЦЕФАЛОПАТІЯМИ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

Психосоматичні розлади, що викликають нічні занепокоєння та впливають на глибину сну, можуть бути однією з причин неефективного нічного сну, яка безпосередньо відбивається на денній активності й серйозно впливає на життя неврологічних пацієнтів. Показано, що різниця у типі неврологічних порушень у пацієнтів з енцефалопатіями різного генезу відображується на характері співвідношення суб'єктивної оцінки якості сну та об'єктивної картини його ефективності.

Ключові слова: цикл сон–неспання, якість сну, ефективність сну, енцефалопатії.

Yu.V. Bvt, I.N. Nikishkova

PECULIARITIES OF A SUBJECTIVE EVALUATION OF SLEEP QUALITY IN PATIENTS WITH ENCEPHALOPATHIES OF DIFFERENT GENESIS

Psychosomatic disorders resulting in nocturnal disturbances and influencing on sleep deepness might be one of the reasons for ineffective night sleep, which reflected directly on daily activities and had a serious impact on neurological patients' life. It is demonstrated, that difference in types of neurological impairments in patients with encephalopathies of different genesis manifested in alignment of a subjective evaluation of sleep quality and an objective picture of sleep efficacy.

Key words: sleep–wake cycle, quality of sleep, efficacy of sleep, encephalopathies.

Поступила 14.04.11

УДК 616.832-004.2-073.7

Н.А. Несруллаева, Е.В. Марковская, Р.К. Ширалиева**,
С.К. Гусейнова, В.В. Гнездицкий***, А.С. Шапкин**

*Национальный центр офтальмологии им. академика З.А. Алиевой, г. Баку
Харьковский национальный медицинский университет

***Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей
им. А. Алиева, г. Баку*

****НЦ неврологии РАМН, г. Москва*

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И МУЛЬТИМОДАЛЬНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Проведено исследование мультимодальных вызванных потенциалов у 65 больных рассеянным склерозом. Установлено, что наряду с отрицательной динамикой, нарастанием демиелинизирующего процесса и ухудшением показателей вызванных потенциалов нередко выявлялась и положительная динамика с улучшением показателей вызванных потенциалов и уменьшением признаков демиелинизации, обусловленных процессами ремиелинизации. Отмечено, что более отчетливо процесс ремиелинизации можно видеть при анализе проведения в динамике зрительных вызванных потенциалов. При положительной динамике, связанной с процессами ремиелинизации, отмечено укорочение латентности пиков, улучшение формы ответа — появление одномодальной формы с одним пиком и измененного ответа с повышенной латентностью на паттерную стимуляцию. Показано, что демиелинизирующее поражение может приводить к замедлению проведения без появления неврологического дефицита, т. е. клиническое восстановление не обязательно обусловлено нормализацией скорости проведения.

Ключевые слова: *рассеянный склероз, вызванные потенциалы, демиелинизация, ремиелинизация.*

Рассеянный склероз (РС) — одна из наиболее социально значимых проблем современной неврологии. В большинстве регионов мира отмечается абсолютный рост распространенности РС, занимающего третье по частоте место среди заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) [1, 2].

Рассеянный склероз — воспалительное заболевание ЦНС, возникающее в результате развития аутоиммунных реакций к белкам миелина, характеризуется демиелинизацией и аксональным повреждением нейронов разной степени. Крайним выражением нарастающей демиелинизации является блок проведения нервного импульса. Менее выраженное функциональное нарушение сохраняет передачу импульсов, но с уменьшением скорости проведения [1–3]. Не выявлено корреляций между степенью выраженности демиелинизации, оцениваем-

мой морфологически, и степенью ухудшения проведения по сенсорным путям. В острой стадии негрубая симптоматика, кажущиеся небольшими патологические изменения могут ассоциироваться с блоком афферентного проведения, в то время как при устойчивой демиелинизации хроническое выраженное поражение совместимо с сохранением проведения. Неврологические симптомы имеют две основные причины. Первая причина — острая воспалительная демиелинизация, клинически превалирует на ранних стадиях ремиттирующего РС и является обратимой. Вторая причина — аксональная дегенерация, возникает в месте воспаления и начинается с самого начала заболевания. Когда гибель аксонов начинает преобладать, то течение РС переходит к необратимой вторично-прогрессирующей стадии [4].

© Н.А. Несруллаева, Е.В. Марковская, Р.К. Ширалиева и др., 2011

Механизмы восстановления при острой демиелинизации недостаточно изучены. Демиелинизация аксонов ЦНС, возникающая при РС, считалась необратимой, но имеются доказательства того, что ремиелинизация действительно происходит в течение некоторого периода времени после демиелинизации [1, 5]. Ремиелинизация обуславливает лишь частичное восстановление утраченных функций, так как вновь образуемая миелиновая оболочка более тонкая и промежутки между перехватами Ранвье более короткие, что не позволяет обеспечивать полноценное адекватное проведение нервного импульса. Дефектностью ремиелинизированных аксонов объясняется неполное клиническое восстановление после эксацербации РС [6]. Ремиелинизация при РС начинается довольно быстро, через 1–2 недели после появления очага острой демиелинизации [7–9] и обнаруживается в тех областях, где макрофаги уже не содержат продукты деградации миеллина, а именно: на периферии демиелинизированного очага. Однако в части случаев ремиелинизация обнаруживается и на протяжении всего очага. Таким образом, ремиелинизация — это закономерное патогенетическое звено РС, естественный процесс восстановления миеллина в ответ на демиелинизацию в ЦНС. Однако интенсивность ремиелинизации убывает по мере прогрессирования заболевания. Когда происходит неполная ремиелинизация с формированием глиальных рубцов и гибелью аксонов, развивается вторично-прогрессирующее течение РС. В тех случаях, когда после обострения нет ремиелинизации, а развиваются глиальные рубцы, гибель аксонов, течение болезни первично-прогрессирующее. Вторично-прогрессирующее течение болезни развивается у 50 % больных с ремиттирующими формами через 10 лет, а через 25 лет у 90 % больных [10, 11].

Нарушение проведения по демиелинизированному волокну лежит в основе клинических проявлений и патологических изменений, регистрируемых при электрофизиологических исследованиях мультимодальных вызванных потенциалов [12, 13]. Выявление различных аномалий вызванного ответа при регистрации вызванных потенциалов (ВП) головного мозга и их дальнейших изменений позволяет не только подтвердить наличие демиелинизирующего процесса, но и проводить динамическое наблюдение за его развитием, являясь

ценным дополнением к нейровизуализационным методам исследования, оценивающим структурные изменения мозга при РС.

Цель настоящего исследования — изучить динамику мультимодальных вызванных потенциалов и клинической картины у пациентов с рассеянным склерозом в сроки до 2 лет от начала заболевания.

Материал и методы. Обследовано 65 больных с клинически достоверным диагнозом РС. Из них 22 мужчины и 43 женщины в возрасте от 16 до 43 лет, средний возраст больных составлял $(26,6 \pm 3,7)$ года. У 53 (82 %) пациентов течение РС было ремиттирующим, у 12 (18 %) пациентов — вторично-прогрессирующим. Все пациенты на момент обследования находились в стадии обострения заболевания. Для диагностики патологических состояний использовались электрофизиологические методы исследования: зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) на шахматный паттерн и вспышку, слуховые (АСВП) и соматосенсорные (ССВП) вызванные потенциалы. При оценке ВП изучали следующие показатели: латентный период (ЛП), амплитуда (А), форма основных корковых пиков, наличие хронодисперсии, двугорбой формы волны с учетом всех возможных технических погрешностей записи ВП.

При регистрации ЗВП на шахматный паттерн и вспышку выделяли ЛП и А пиков Р 100 и Р 2 во всех отведениях, анализировали межполушарную разность латентностей и межполушарную асимметрию. При регистрации АСВП выделяли основные компоненты: пик I, соответствующий дистальной части слухового нерва; пик III, соответствующий оливарному комплексу на уровне нижней части моста; пик V, соответствующий ядрам нижних бугров четверохолмия. Проводили анализ ЛП пиков I, III, V и межпиковых интервалов I–III, III–V и I–V. При регистрации ССВП анализировали ЛП Р 13 (стволовой ответ), N 9 (активность периферических нервов плечевого сплетения), N 13 (потенциал каудальных отделов ствола головного мозга), измеряли время центрального афферентного проведения (ВЦАП).

Выраженность демиелинизации определяли по удлинению ЛП основных пиков ВП, изменению их формы, снижению амплитуды или наличию выпадения ответов при блоке проведения. О диссеминации процесса свидетельствовало наличие патологических знаков при исследовании ВП других модальностей. Указанные параметры важ-

ны для оценки динамики ВП и оценки степени демиелинизации и, наоборот, как процесса ремиелинизации. Электрофизиологические исследования проводили на аппарате «Нейро-ЭРГ» фирмы Нейрософт (Россия).

В целях верификации заболевания проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга в режимах Т 1 и Т 2 взвешенных изображений. Патологические изменения выявили у 95 % больных. Из них в 57 % случаев множественные субкортикальные очаги демиелинизации в обоих полушариях головного мозга, в 17 % — в передней области хиазмы, 13 % — в перивентрикулярной области, в 9 % — в области зрительных нервов на основании черепа, в 4 % — во внутриорбитальном отрезке зрительного нерва. Размеры очагов, дающих на Т 2 взвешенных изображениях гиперинтенсивный сигнал, составляли от 2–3 до 15–20 мм.

Результаты. Исследование ЗВП 45 пациентам проведено на предъявление шахматного паттерна (стимулы 20°, 30°, 50°), 20 больным — на вспышечный стимул. Патологическое удлинение ЛПП Р 100 на шахматный паттерн в пределах от 112 до 143 мкВ отмечалось у 17 больных (37,7 %), удлинение ЛПП с изменением верхушки пика Р 100 W-видной формы отмечено у 13 (28,8 %) больных и говорит о грубом нарушении проводимости зрительного нерва. Патологическое снижение амплитуды ответа отмечено у 9 (20 %) больных. В последних случаях ЛПП был в пределах нормы. При исследовании ЗВП на вспышку удлинение ЛПП Р 2 отмечалось в пределах 122–157 мкВ у 8 (40 %) больных и снижение амплитуды ответа — у 10 (50 %) больных. У 2 (10 %) больных на момент обследования ЗВП были в пределах нормы.

При исследовании ЗВП в фазе клинической ремиссии, сопровождающейся улуч-

шением остроты зрения, выявлена положительная динамика параметров ЗВП в виде достоверного укорочения ЛПП пиков Р 100 и Р 2 (табл. 1). Однако данные параметры сохраняют достоверные различия от соответствующих показателей контрольной группы и не достигают нормальных значений в фазе клинической ремиссии, что может свидетельствовать о неполном восстановлении структуры и функции волокон зрительных нервов. Регистрируется снижение амплитуды пиков Р 100 и Р 2 по отношению к норме, изменение формы ответа сохраняется у 5 (7,6 %) больных с прогрессирующим вариантом течения РС, межполушарная асимметрия отмечена лишь у 4 (6,2 %) пациентов.

При исследовании АСВП у всех пациентов в фазе обострения отмечены изменения количественных и качественных характеристик параметров ВП: удлинение ЛПП III и V пиков, снижение амплитуды V пика и тенденция к увеличению межпикового интервала III–V (табл. 2). Изменение формы IV–V пиков выявлено в 5 (7,6 %) наблюдениях, межполушарная асимметрия — у 4 (6,1 %) пациентов. Изменения, свидетельствовавшие о нарастании признаков демиелинизации, определялись у 31 (47 %) пациента. При обследовании АСВП в 15 (23 %) наблюдениях были отмечены признаки ремиелинизации с улучшением параметров пиков и межпикового интервала III–V, у 20 (30 %) пациентов АСВП в динамике не претерпевали каких-либо изменений (табл. 3).

При анализе ССВП с срединного нерва у больных РС в фазе обострения выявлено увеличение ЛПП пика Р 25 по сравнению с нормой и тенденция к увеличению ЛПП пика N 20, которые отражают активность таламуса, таламокортикальной радиации и коры постцентральной извилины. Кроме того,

Таблица 1. Динамика параметров зрительных вызванных потенциалов у больных рассеянным склерозом

Параметры и компоненты ЗВП	Срок исследования					
	норма	фаза обострения	через 3 месяца	через 6 месяцев	через 1 год	через 2 года
ЛПП Р 100, мс	100,0±3,0	140,7±2,3*	137,6±4,7*	132,6±3,5*	124,5±3,0*	122,5±3,0*
А Р 100, мкВ	9,8±3,1	5,3±0,8	5,8±0,7	6,9±0,5	7,2±0,6	7,2±0,4
ЛПП Р 2, мс	100,0±15,0	144,7±4,3*	146,1±7,5*	143,1±2,5*	138,1±2,3*	131,1±2,9*
А Р 2, мкВ	10,1±5,5	3,7±0,6	3,7±0,6	4,1±0,6	5,1±0,6	4,1±0,6
Межокулярная разница, мс	<6,16	7,1±0,2	8,35±0,6	7,7±0,8	7,35±0,4	7,3±0,6

* $p < 0,05$; различия достоверны по сравнению с нормой.

Таблиця 2. Динамика показателей акустических вызванных потенциалов у больных рассеянным склерозом

Параметры и компоненты АСВП	Срок исследования					
	норма	фаза обострения	через 3 месяца	через 6 месяцев	через 1 год	через 2 года
	<i>Пик</i>					
I ЛП, мс	1,70±0,15	1,50±0,54	1,50±0,03	1,50±0,03	1,67±0,23	1,67±0,13
I А, мкВ	0,20±0,02	0,20±0,02	0,20±0,02	0,20±0,02	0,20±0,02	0,20±0,02
III ЛП, мс	3,90±0,19	4,20±0,09	4,10±0,09	4,40±0,09*	4,90±0,04*	4,90±0,09*
III А, мкВ	0,12±0,02	0,10±0,01	0,10±0,01	0,10±0,01	0,10±0,02	0,10±0,01
V ЛП, мс	5,70±0,25	5,9±0,1	5,9±0,1	5,9±0,1	5,90±0,08	5,9±0,1
V А, мкВ	0,40±0,02	0,40±0,03	0,40±0,03	0,40±0,03	0,30±0,02	0,40±0,03
	<i>Межпиковые интервалы</i>					
I-III, мс	2,18±0,03	2,40±0,09*	2,40±0,09*	2,40±0,09*	2,20±0,09	2,20±0,01
I-V, мс	4,10±0,03	4,3±0,1*	4,3±0,1*	4,3±0,1*	4,6±0,1*	4,6±0,1*
III-V, мс	1,92±0,02	1,81±0,07	1,79±0,05	1,91±0,06	1,91±0,07	1,91±0,07

* $p < 0,05$; различия достоверны по сравнению с нормой.

Таблиця 3. Анализ результатов исследования вызванных потенциалов в динамике у больных рассеянным склерозом

Изменение ВП	ЗВП		АСВП		ССВП	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ухудшение	24	37	31	47	32	50
Улучшение	33	51	15	23	11	17
Без изменений	8	12	20	30	21	33

обнаружено достоверное снижение амплитуды пиков N 20 и N 13 по отношению к показателю контрольной группы. Изменение формы ответа определялось у 4 больных (6,1 %) в виде слабой дифференцировки пиков N 20 и P 25. При повторном исследовании в фазе клинической ремиссии количественная и качественная характеристики ССВП со срединного нерва в 50 % указывали на ухудшение параметров ответа на уровне коры или спинально-стволовом уровне. Данный факт свидетельствовал о нарастании процесса демиелинизации и только у 11 (17 %) пациентов при повторном обследовании было отмечено улучшение ответов и признаки ремиелинизации (табл. 4).

При обследовании в динамике АСВП и ССВП параметры либо слабо менялись, либо давали ухудшение — нарастание демиелинизации. В меньшем проценте случаев, чем в динамике ЗВП, отмечались улучшение параметров и имелись процессы ремиелинизации — 52 % для ЗВП, 23 % для АСВП и только 17 % для ССВП.

Как показал анализ результатов исследования ВП в динамике, более отчетливые процессы ремиелинизации можно видеть при анализе проведения по зрительным путям. При исследовании динамики ЗВП в 37 % случаев параллельно ухудшению клинической картины отмечалось и патологическое изменение параметров ВП, отражающее нарастание демиелинизирующего процесса. Ни в одном случае не отмечено развитие блока проведения. В 51 % случаев по тем или иным параметрам отмечалась положительная динамика показателей, чаще всего не доходящая до полной нормализации ответов. Из 44,7 % случаев с улучшением параметров ВП наиболее четкие положительные изменения по всем параметрам были отмечены у 11 (17 %) пациентов. В тех случаях, когда отмечался блок проведения в исходных наблюдениях ЗВП (7 %) и наблюдалась некоторая нормализация ответов, последние выделялись на паттерную стимуляцию и только в 1 случае дошли до полной их нормализации. В остальных

Таблиця 4. Динаміка показателів соматосенсорних викликаних потенціалів срединного нерва у больних розсіяним склерозом

Компоненти і параметри ССВП	Срок дослідження					
	норма	фаза обострення	через 3 місяця	через 6 місяців	через 1 рік	через 2 роки
Пік N 9 ЛП, мс	9,6±0,7	9,3±0,1	9,3±0,1	9,5±0,2	9,3±0,1	9,3±0,1
Амплітуда, мкВ	5,4±2,5	—	—	—	—	—
Пік N 11 ЛП, мс	11,0±0,2	11,3±0,1	11,3±0,1	11,4±0,3	11,3±0,1	11,3±0,1
Амплітуда, мкВ	0,7±0,2	0,5±0,1	0,5±0,1	0,3±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1
Пік N 13 ЛП, мс	13,2±0,8	13,0±0,1	13,0±0,1	13,4±0,5	13,0±0,1	13,0±0,1
Амплітуда, мкВ	0,4±0,2	0,6±0,1	0,60±0,23	0,7±0,6	0,7±0,6	0,7±0,5
Пік N 14 ЛП, мс	14,8±0,5	14,4±0,2	14,4±0,2	14,7±0,5	14,4±0,2	14,4±0,2
Амплітуда, мкВ	1,1±0,5	—	—	—	—	—
Пік N 20 ЛП, мс	18,9±1,0	20,4±0,6	20,4±0,6	20,0±0,5	21,4±0,6	21,4±0,6
Амплітуда, мкВ	2,8±1,6	2,9±0,4	2,59±0,40	2,8±1,4	2,8±1,4	2,8±1,4
Пік Р 25 ЛП, мс	23,10±0,38	26,15±0,70*	25,1±0,8*	25,1±0,6*	25,1±0,7*	25,1±0,8*
Амплітуда, мкВ	1,85±0,69	2,5±0,4	2,5±0,4	2,3±0,3	2,3±0,5	2,3±0,4
Асиметрія ВЦАП, мс	1,55±0,78	1,70±0,76	1,70±0,78	1,65±0,98	1,65±0,98	1,65±0,78

* $p < 0,05$; різниця достовірна по порівнянню з нормою.

дослідженнях в динаміці ЗВП (11 %) не було виявлено значимих змін і відповіді залишалися на вихідному рівні.

Проведений нами аналіз динаміки ВП у 65 больних з РС показав, що поряд з негативною динамікою, наростанням демієлінізуючого процесу і погіршенням показателів ВП нерідко виявлялася і позитивна динаміка з покращенням показателів ВП і зменшенням ознак демієлінізації, обумовлених процесами ремієлінізації. Така динаміка була помічена в 51 % випадків. В 37 % спостережень відзначалася негативна динаміка з наростанням демієлінізації, появою нових клінічних симптомів і в 12 % динаміка ВП була неотчетливою. Більш часто позитивна динаміка (в 51 % випадків) визначалася нами по ЗВП, в меншій ступені — по даним АСВП (в 23 %) і ССВП (в 17 %).

Таким чином, більш отчетливо процес ремієлінізації можна побачити при аналізі проведення в динаміці ЗВП. При позитивній динаміці, пов'язаній з процесами ремієлінізації, нами відзначалося скорочення ЛП в цілому до повної нормалізації. Крім того, відзначалося покращення форми відповіді — замість розширеного піку або зміненої двугорбої форми кривої з великою хронодисперсією виявлялася

одноmodalьна форма з одним піком. При наявності блока проведення в 6,1 % випадків і відсутності відповідей при динамічному спостереженні ми могли побачити появу зміненої відповіді з підвищеною латентністю на паттерну стимуляцію, вказуючого на процеси ремієлінізації.

Особливу увагу звертає на себе співвідношення між спостережуваними патологічними знаками ВП і клінічними симптомами. Дослідження ВП і їх динаміки показує, що демієлінізуюче ураження може призводити до уповільнення проведення без появи неврологічного дефіциту. Наприклад, відповідь може бути затримана більш ніж на 40 мс, що у більшого не буде зниженою швидкістю зору. І навпаки, після відновлення зорової функції тривале час зберігається збільшення латентності. Серійні дослідження соматосенсорних ВП також показують аналогічне розходження між динамікою розвитку клінічних симптомів і змін ВП [6]. Таким чином, клінічне відновлення не обов'язково обумовлено нормалізацією швидкості проведення. Часто зустрічається субклінічне уповільнення проведення по демієлінізованому аксону [14].

Однак блок проведення, видимий на ВП, достатньо чітко корелює з наявністю патологічних симптомів. При час-

тичному поражении аксонов и снижении амплитуды ответов ВП может наблюдаться ухудшение функции. Тотальный же блок проведения значимо коррелирует с потерей функции. Таким образом, если скорость проведения не коррелирует с клинической

картиной, то выявление ее изменений по ВП увеличивает диагностическую ценность метода на доклинической стадии, до того как произойдет развитие блока проведения, в том числе и частичного, вызывающего появление клинического дефекта.

Список литературы

1. *Lucchinetti C. F.* The controversy surrounding the pathogenesis of the multiple sclerosis lesion / C. F. Lucchinetti, M. Rodriguez // *Mayo. Clin. Proc.* — 1997. — V. 72. — P. 665–678.
2. *Giovannoni G.* Serum inflammatory markers and clinical MRI markers of disease progression in multiple sclerosis / G. Giovannoni, D. Miller, N. Losseff // *J. Neurol.* — 2001. — V. 248. — P. 487–495.
3. *Trapp B. D.* Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis / B. D. Trapp, J. Peterson, R. M. Ransohoff // *N. Eng. J. Med.* — 1998. — V. 338. — P. 278–285.
4. *Petzold A.* Axonal degeneration and inflammation in acute optic neuritis / A. Petzold, K. Rejdak, G. T. Plant // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2004. — V. 75. — P. 1178–1180.
5. Multiple sclerosis: remyelination of nascent lesions / J. W. Prineas, R. O. Barnard, E. E. Kwon [et al.] // *Ann. Neurol.* — 1993. — V. 33. — P. 137–151.
6. Remyelinated lesions in MS: magnetic resonance image appearance / F. Barkhof, W. Bruck, C. J. De Groot [et al.] // *Arch. Neurol.* — 2003. — V. 60. — P. 1073–1081.
7. Патологія демієлінізуючого процесу при розсіяному склерозі / А. В. Пересєдова, Е. В. Байдіна, О. В. Трифонова [и др.] // *Розсіяний склероз і другіє демієлінізуючіє заболєванія* / [под ред. Е. И. Гусєва, И. А. Завалишина, А. Н. Бойко]. — М.: Миклош, 2004. — 540 с.
8. The response of NG 2-expressing oligodendrocyte progenitors to demyelination in MOG — EAE and MS / R. Reynolds, M. Dawson, D. Papadopoulos [et al.] // *J. Neurocytol.* — 2002. — V. 31. — P. 523–536.
9. The response of adult oligodendrocyte progenitors to demyelination in EAE / R. Reynolds, I. Cenci di Bello, M. Dawson, J. Levine // *Prog. Brain Res.* — 2001. — V. 132. — P. 165–170.
10. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions / B. Ferguson, M. K. Matyszak, M. M. Esiri, V. H. Perry // *Brain.* — 1997. — V. 120. — P. 393–399.
11. Remyelination capacity of the MS brain decreases with disease chronicity / T. Goldschmidt, J. Antel, F. B. Konig [et al.] // *Neurology.* — 2009. — V. 72 (22). — P. 1914–1921.
12. *Байдіна Е. В.* Лабильність неврологічєских симптомів при розсіяному склерозі (клінічєское, електрофізіологічєское і біохімічєское ісслєдованіє) : авторєф. дис. на соісканіє учєної стєпени канд. мед. наук : спец. 14.01.13 «Нєрвнєє болєзні» / Е. В. Байдіна. — М., 2004. — 27 с.
13. *Kurtzke J. F.* Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) / J. F. Kurtzke // *Neurology.* — 1983. — V. 33. — P. 1444–1452.
14. *Jones S.* Neurophysiological evidence for long-term repair of MS lesions: implications for axon protection / S. Jones, A. Bursa // *J. Neurol. Sci.* — 2003. — V. 206. — P. 193–198.

Н.А. Несруллаєва, О.В. Марковська, Р.К. Ширалієва, С.К. Гусєйнова, В.В. Гнєздицький, А.С. Шапкін

ДИНАМІКА КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ Й МУЛЬТИМОДАЛЬНИХ ВИКЛИКАНИХ ПОТЕНЦІАЛІВ ПРИ РОЗСІЯНОМУ СКЛЕРОЗІ

Провєдєно досліджєння мультимодальних викликаних потенціалів у 65 хворих з розсіяним склерозом. Встановлєно, що разом з негативною динамікою, наростаннєм демієлінізуючого процесу і погіршеннєм показників викликаних потенціалів нерідко виявлєлася і позитивна динаміка з поліпшеннєм показників викликаних потенціалів і зменшеннєм ознак демієлінізації, зумовлєних процесами ремієлінізації. Відмічєно, що виразніше процес ремієлінізації можна бачити при аналізі проведеннє у динаміці зорових викликаних потенціалів. При позитивній динаміці, пов'язаній з процесами ремієлінізації, відмічєно вкорочєння латєнтності піків, поліпшеннє форми відповіді — поява одномодальної форми з одним піком і змінєної відповіді з підвищєною латєнтністю на патєрну стимуляцію. Показано, що демієлінізуючє ураженнє може призводити до уповільненнє проведеннє без появи неврологічного дефіциту, тобто клінічєне відновлєння не обов'язково зумовлєно нормалізацією швидкості проведеннє.

Ключові слова: розсіяний склероз, викликані потенціали, демієлінізація, ремієлінізація.

N.A. Nesrullayeva, E.V. Markovskaya, R.K. Shiraliyeva, S.K. Guseynova, V.V. Gnezditskiy, A.S. Shapkin

THE DYNAMICS OF CLINICAL MANIFESTATIONS AND MULTIMODAL EVOKED POTENTIALS IN MULTIPLE SCLEROSIS

Multimodal evoked potentials were investigated in 65 patients with multiple sclerosis. It was established, that tog positive dynamics with improved evoked potentials parameters and reduction of the signs of demyelination caused by remyelination processes was observed together with negative dynamics, increase of demyelination process and aggravation of evoked potentials parameters. The analysis of conduction dynamics of visual evoked potentials demonstrated remyelination process more distinctly. Positive dynamics due to the processes of remyelination was characterized by shortening of peak latency, improvement of the response type: occurrence of one-modularity type with one peak, changed response with increased latency to pattern stimulation. It is shown, that demyelination damage can cause deceleration of conduction without appearance of neurological deficiency, that is clinical restoration is not necessary due to normalization of the conduction velocity.

Key words: *multiple sclerosis, evoked potentials, demyelination, remyelination.*

Поступила 08.04.11

УДК 616.832-004.2:616.895.4-07-008.47

М.В. Данилова

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков

КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ И ПАТОПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОРГАНИЧЕСКОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Обследованы 230 больных рассеянным склерозом, среди которых 101 больной с органическим депрессивным расстройством в клинической картине и 129 больных без признаков депрессивной симптоматики. На основании комплексного исследования выделены основные этиопатогенетические, клинико-психопатологические и патопсихологические особенности органической депрессии при рассеянном склерозе. Описан патопсихологический механизм ее развития.

Ключевые слова: органическое депрессивное расстройство, рассеянный склероз, клинико-психопатологические особенности, патопсихологические факторы.

В последние годы в мире, и в Украине в частности, в структуре заболеваемости неврологической патологией лидирующие позиции занимают демиелинизирующие заболевания, в первую очередь рассеянный склероз. Количество новых случаев рассеянного склероза увеличивается в среднем с 2,2 до 3,4 случая на 100 тыс. населения в год, в некоторых странах Северной Европы — до 5–8 новых случаев. В Украине (согласно данным за 2009 год) этот показатель составляет 3,1 нового случая на 100 тыс. населения [1, 2].

По данным ВОЗ, среди неврологических заболеваний рассеянный склероз является основной причиной стойкой инвалидизации лиц молодого возраста. Уже через 10 лет от начала заболевания 30–37 % больных способны передвигаться только с посторонней помощью, 50 % больных имеют трудности в выполнении профессиональных обязанностей [3, 4].

Особую медико-социальную проблему у пациентов с рассеянным склерозом представляют депрессивные расстройства. Данные относительно распространенности депрессивных расстройств при рассеянном склерозе крайне противоречивы (от 6,8 до 75 %). Однако несмотря на противоречивость эпидемиологических данных большинство ученых отмечают, что больные

рассеянным склерозом чаще, чем пациенты с другими органическими заболеваниями нервной системы, страдают депрессивными расстройствами [5–8]. Следует также отметить, что частота попыток и завершенных суицидов у больных рассеянным склерозом выше, чем у пациентов с иными заболеваниями нервной системы, и в 7,5 раза выше, чем в общей популяции [6, 8].

При этом вопросы генеза и клиники депрессивных расстройств при рассеянном склерозе остаются вне поля зрения исследователей. Их неизученность создает предпосылки для многочисленных диагностических расхождений, что препятствует проведению адекватной, своевременной, дифференцированной этиопатогенетической терапии.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинико-психопатологических и патопсихологических особенностей формирования органического депрессивного расстройства при рассеянном склерозе.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 230 человек, из которых основную группу составил 101 больной рассеянным склерозом с органическим депрессивным расстройством (F06.36); контрольную группу — 129 больных рассеянным склерозом без депрессивных проявлений в клинической картине заболевания.

© М.В. Данилова, 2011

В процессе исследования были использованы следующие методы: клинико-психопатологический (сбор жалоб, анамнеза, изучение симптомов, синдромов, их психопатологическая интерпретация); психометрические (шкала Монтгомери–Асберга, MADRS — для объективной оценки тяжести депрессии [9]; опросник депрессии Бека — для субъективной оценки тяжести депрессии [10]; клиническая шкала тревоги, CAS — для объективной оценки степени выраженности тревожной симптоматики [11]; шкала самооценки тревоги Шихана — для субъективной оценки тяжести тревожной симптоматики [11]); психодиагностические (тест СМИЛ — для выявления личностных особенностей [12]; цветовой тест Люшера — для изучения особенностей эмоционального и поведенческого реагирования [5]; Торонтская шкала алекситимии — для анализа роли алекситимии в генезе депрессий [13]; опросник Бехтеревского института — для изучения типа отношений к болезни [14]).

Результаты и их обсуждение. Согласно анамнестическим данным, наследственная отягощенность психическими расстройствами у больных рассеянным склерозом с органической депрессией регистрировалась в 41,3 % случаев, среди факторов наследственной отягощенности преобладали расстройства личности — в 18,8 %. Перинатальная патология была зафиксирована у 57,4 % больных, невропатическая конституция — у 34,7 % обследованных. В преморбиде данных больных преобладали педантичность (53,5 %), тревожность (47,5 %) и интроверсия (47,5 %).

Психогенные факторы фиксировали у 40,6 % обследованных. Преобладающими психогенными факторами были: собственная болезнь (37,6 %), ухудшение материально-бытового состояния (37,6 %), угроза или потеря социального статуса (35,6 %). У 79,2 % пациентов психогении были хроническими.

Органическая депрессия чаще всего встречалась у пациентов с цереброспинальной и церебральной формами рассеянного склероза (48,5 и 47,5 % соответственно), при вторично прогрессирующем типе течения (69,3 %) и длительностью основного заболевания свыше 10 лет.

Анализ синдромальных вариантов депрессии у больных с органическим депрессивным расстройством при рассеянном склерозе продемонстрировал преобладание апатоадинамической депрессии (55,4 %).

Больные с апатоадинамическим вариантом депрессии характеризовались снижением побуждений, заторможенностью, адинамией, апатией. Апатический радикал проявлялся чувством нереализованности, бесперспективности, безнадежности, безразличия и равнодушия. Волевые побуждения были резко снижены.

Объективная оценка выраженности депрессии свидетельствовала о ее тяжести — (39,4±6,3) балла по шкале Монтгомери–Асберга. При этом пациенты, как правило, недооценивали тяжесть своего состояния и характеризовали депрессию как умеренно тяжелую — (19,3±2,7) балла по опроснику Бека.

В феноменологической структуре депрессивной симптоматики среди двигательных расстройств преобладали заторможенность движений, речи, мимики вплоть до полной адинамии, которые встречались в 78,2 % случаев, двигательное беспокойство регистрировалось у 31,7 % пациентов. Когнитивные нарушения характеризовались выраженностью и множественностью, среди них преобладали нарушения памяти (91,1 %), ригидность мышления (85,1 %), снижение уровня концентрации внимания (82,2 %) и трудности в принятии решений (73,3 %). Помимо значительного снижения когнитивных функций фиксировались также идеаторные нарушения в виде идей малочисленности (48,5 %). Основным поведенческим расстройством было ухудшение коммуникативных функций (86,1 %). Эмоциональные расстройства проявлялись в виде безразличия (76,2 %), тоски (75,2 %), постоянного ощущения усталости (72,3 %) и ангедонии (71,3 %), что представляло собой эмоциональную составляющую апатоадинамического варианта органической депрессии. Среди соматовегетативных расстройств преобладали головные боли (56,4 %), нарушения сердечно-сосудистой системы (52,5 %), нарушения дыхания (48,5 %) и вегетовисцеральные кризы (39,6 %).

Проанализировав уровень объективной и субъективной тревоги, мы смогли зафиксировать у больных с органической депрессией при рассеянном склерозе средний уровень выраженности показателей объективной тревоги — (5,7±2,0) балла, что соответствует среднему уровню по шкале CAS, и низкий уровень субъективной тревоги — (24,1±3,2) балла, что соответствует низкому уровню по шкале Шихана. Достоверных различий по данным показателям между основ-

ной и контрольной группой установлено не было, что свидетельствовало о незначительной роли тревоги в генезе и клинике органического депрессивного расстройства. Расхождение объективных и субъективных оценок тревоги у больных с органической депрессией в сторону снижения субъективной оценки было связано с когнитивными изменениями психики, в частности со снижением критики больных органической депрессией при рассеянном склерозе.

В характерологическом профиле (на основании методики СМИЛ) больных с органической депрессией при рассеянном склерозе отмечалось значительное повышение показателей по шкалам аффективной ригидности в пределах (79 ± 4) Т-балла, «импульсивности» в пределах (77 ± 8) Т-баллов и «депрессии» в пределах (75 ± 12) Т-баллов, что свидетельствовало о выраженных депрессивных и органических (аффективная ригидность, импульсивность) патопсихологических феноменах. Основными патопсихологическими личностными проявлениями у больных с органической депрессией при рассеянном склерозе были: эпилептоидные черты характера, возбудимость, импульсивность, нетерпеливость, склонность к риску, высокий уровень притязаний, отсутствие выраженной конформности, конфликтность. Сочетание высоких показателей по шкалам аффективной ригидности и импульсивности характеризовало наличие эксплозивного (вспыльчивого) типа эмоционального и поведенческого реагирования, что характерно для психопатологических расстройств органического генеза. В стрессовых ситуациях личности данного типа используют защитные механизмы отреагирования «во вне», как правило, агрессивного или негативного характера.

Высокие показатели по шкале депрессии в сочетании с пиками по шкалам ригидности и импульсивности отображали депрессивную форму реагирования у личности с возбудимо-импульсивными патохарактерологическими особенностями органического генеза, что свидетельствовало о наличии внутреннего конфликта, уходящего корнями в изначально противоречивый тип реагирования, в котором сочетаются разнонаправленные тенденции — высокая активность и динамичность процессов возбуждения, с одной стороны, и выраженная инертность и неустойчивость — с другой. Психологически это проявлялось противоречивым сочетанием высокого уровня притяза-

ний с неуверенностью в себе, высокой активностью с быстрой истощаемостью. При этом показатели по данным трем шкалам превышали уровень 75 Т, что свидетельствовало о выраженном нарушении адаптации и наличии психопатологии.

По данным теста Люшера у больных с органической депрессией при рассеянном склерозе выявлено статистически достоверное ($p < 0,05$) по отношению к контрольной группе преобладание коричневого и черного цветов на первой и второй позициях (соответственно в 90,1 и в 82,2 % случаев) и красного и фиолетового цветов — на седьмой и восьмой позициях (соответственно в 86,1 и в 78,2 % случаев). Преобладание коричневого и черного цветов на первой и второй позициях (+6+7) свидетельствовало об эмоциональной напряженности, физиологическом дискомфорте и потребности в покое больных с органической депрессией при рассеянном склерозе. Сложившаяся ситуация воспринималась как трудноразрешимая, вызывающая разочарование, неудовлетворенность собой с избыточной самокритичностью, отмечался пассивный протест против сложившихся обстоятельств. Преобладание у больных органической депрессией красного и фиолетового цветов на седьмой и восьмой позициях (-3-5) отражало фрустрированную потребность в сохранении собственной индивидуальности и «социально значимой ниши», создающей ощущение безопасности. Отмечалось состояние крайней разочарованности, неудовлетворенности, потребность в сочувствии и ощущение собственного бессилия. Базовый эмоциональный конфликт у больных с органической депрессией (+6-3) был связан с переутомлением, чувством обесиленности, которые развились в процессе противодействия неблагоприятным обстоятельствам. В целом, результаты теста отчетливо отражали стресс, вызванный фрустрацией потребности в сохранении собственной безопасности, высокую актуальность потребности в эмоциональном покое вследствие переутомления из-за сложившейся ситуации, которая вызывала напряженность, физиологический дискомфорт и эмоционально истощала больных.

При исследовании выраженности алекситимии (по данным Торонтской шкалы алекситимии) установлен низкий ее уровень у больных как основной [(62±8) баллов], так и контрольной [(48±9) баллов] групп, статистически значимых различий

между группами не обнаружено. Больные обеих групп характеризовались достаточной способностью к вербализации эмоциональных состояний, способностью определять и описывать собственные переживания и чувства, что свидетельствовало о малой роли алекситимии в формировании у больных рассеянным склерозом депрессивного расстройства органического типа.

При анализе типов отношения к болезни установили преобладание у больных органической депрессией апатического типа отношения к своему заболеванию. Апатический тип отношения к болезни в основной группе встречался в 78,2 % случаев, в контрольной — в 1,6 % (при $p \leq 0,001$), что отражало наличие у больных органической депрессией полного безразличия к своей судьбе, исходу болезни, результатам лечения. Больные пассивно подчинялись процедурам и лечению при настойчивом побуждении со стороны. Также отмечалась утрата интереса ко всему, что ранее волновало, в том числе к близким и родным людям, социальному и профессиональному статусу.

Следовательно, согласно данным исследования в генезе органических депрессивных расстройств у больных рассеянным склерозом важная роль принадлежала перинатальной патологии, наличию церебральной и цереброспинальной форм рассеянного склероза, вторично прогрессивного типа течения и длительности демиелинизирующего процесса свыше 10 лет.

Клинико-психопатологические особенности органических депрессивных расстройств у больных рассеянным склерозом заключались в преобладании апатоадинамического синдрома, выраженной степени тяжести; наличии в феноменологической структуре депрессивной симптоматики двигательных расстройств в виде заторможенности движений, речи, мимики вплоть до полной адинамии; выраженных нарушений познавательных процессов (снижения памяти и уровня концентрации внимания, ригидности мышления); поведенческих расстройств в виде ухудшения коммуникативных функций; аффективности органиче-

ского типа и относительно слабой выраженности соматовегетативных проявлений.

Основными патопсихологическими факторами формирования органического депрессивного расстройства у больных рассеянным склерозом выступали: возбудимым импульсивная (эпилептоидная) форма реагирования, сочетающаяся с инертностью и высокой истощаемостью психики; фрустрация потребности в сохранении собственной индивидуальности и безопасности; защитный механизм, выраженный в агрессивном поведении (отреагирование «во вне») и приводящий к социальной дезадаптации; апатическое отношение к заболеванию рассеянным склерозом и его лечению.

Патопсихологический механизм формирования органической депрессии у больных рассеянным склерозом заключался в следующем. Пусковым фактором развития депрессии служил факт наличия демиелинизирующего заболевания и его физических последствий, которые вызывали фрустрацию потребности в сохранении собственной индивидуальности и безопасности. Данная фрустрация обуславливала рост психологического напряжения, характерного для личности с органическими патопсихологическими особенностями. Для снятия напряжения запускался механизм защитного поведения, проявляющийся в отреагировании «во вне» в форме агрессивного поведения. Использование этого защитного механизма не снимало состояния фрустрации основных личностных потребностей, но постепенно истощало психику больного, вызывало астению и в конечном итоге приводило к депрессивному состоянию с апатическим компонентом.

Выделенные в ходе исследования этиопатогенетические, клинико-психопатологические и патопсихологические особенности органической депрессии у больных рассеянным склерозом могут использоваться в качестве дифференциальных критериев диагностики данной формы депрессивного расстройства при рассеянном склерозе и обязательно учитываться в разработке лечебных и коррекционных программ.

Список литературы

1. Рассеянный склероз в Украине: распространенность, течение, прогноз, лечение, фармакоэкономика / П. В. Волошин, Н. П. Волошина, В. И. Тайцлин [и др.] // Український вісник психоневрології. — 2007. — Т. 15, вип. 1 (50). — С. 6–21.
2. Волошин П. В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні / П. В. Волошин, Т. С. Міщенко, Є. В. Лекомцева // Міжнародний неврологічний журнал. — 2006. — № 3 (7). — С. 9–13.

3. Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение) / Вейн А. М., Вознесенская Т. Г., Голубев В. Л., Дюкова Г. М. — [3-е изд., перераб. и доп.]. — М. : МИА, 2007. — 197 с.
4. Связанное со здоровьем качество жизни у больных рассеянным склерозом / Н. А. Малкова, О. В. Рябухина, Л. А. Бабенко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. — 2005. — № 12. — С. 31–37.
5. *Евтушенко С. К.* Современные подходы к лечению рассеянного склероза: достижения, разочарования, надежды (2-е сообщение) / С. К. Евтушенко, И. Н. Деревянко // Международный неврологический журнал. — 2006. — № 2 (6). — С. 2–12.
6. *Собчик Л. Н.* МЦВ — метод цветowych выборов. Модифицированный восьмичетовой тест Люшера : практическое руководство / Л. Н. Собчик. — СПб. : Речь, 2001. — 112 с.
7. *Dilley Mike.* Достижения в области нейропсихиатрии: клиническое значение / Mike Dilley, Simon Fleminger // Обзор современной психиатрии. — 2006. — Вып. 30. — С. 23–34.
8. *Siebert R. J.* Depression in multiple sclerosis: a review / R. J. Siebert, D. A. Abernethy // J. of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. — 2005. — V. 76. — P. 469–475.
9. *Монтгомери С. А.* Новая шкала депрессии, разработанная как чувствительная к изменениям / С. А. Монтгомери, М. Асберг // Британский журнал психиатрии. — 1997. — Т. 134. — С. 332–389.
10. Когнитивная терапия депрессий / Бек А., Раш А., Шо Б., Эмери Г. — СПб. : Питер, 2003. — 304 с.
11. *Мак Глинн Т. Дж.* Диагностика и лечение тревожных расстройств : руководство для врачей / Т. Дж. Мак Глинн, Г. Л. Меткалф (McGlenn T. G., Metkalf G. L.) ; [пер. под ред. Ю. А. Александровского]. — American Psychiatric Press, 1989. — P. 98–101.
12. *Собчик Л. Н.* Многофакторный метод исследования личности СМЛ (ММРІ) : методическое пособие / Л. Н. Собчик. — СПб., 1999. — 137 с.
13. Алекситимия и методы ее определения при пограничных психосоматических расстройствах : пособие для психологов и врачей / [Ересько Д. Б., Исурина Г. Л., Кайдановская Е. В. и др.]. — СПб. : СПбНИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2005. — 32 с.
14. Психологическая диагностика отношения к болезни : [пособие для врачей] / Л. И. Вассерман, Б. В. Иовлев, Э. Б. Карпова, А. Я. Вукс. — СПб., 2005. — 86 с.

М.В. Данилова

КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНА І ПАТОПСИХОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОРГАНІЧНОГО ДЕПРЕСИВНОГО РОЗЛАДУ ПРИ РОЗСІЯНОМУ СКЛЕРОЗІ

Обстежено 230 хворих на розсіяний склероз, серед яких 101 хворий з органічним депресивним розладом в клінічній картині і 129 хворих без ознак депресивної симптоматики. На підставі комплексного дослідження виділені основні етіопатогенетичні, клініко-психопатологічні та патопсихологічні особливості органічної депресії при розсіяному склерозі. Описаний патопсихологічний механізм її розвитку.

Ключові слова: органічний депресивний розлад, розсіяний склероз, клініко-психопатологічні особливості, патопсихологічні чинники.

M.V. Danylova

CLINICAL-PSYCHOPATHOLOGICAL AND PATHOPSYCHOLOGICAL CHARACTER OF ORGANIC DEPRESSIVE DISORDER IN MULTIPLE SCLEROSIS

Two hundred thirty patients with multiple sclerosis, including 101 patients with organic depressive disorder in the clinical picture and 129 patients without features of depressive symptoms were examined. On the base of an integrated investigation the main etiopathogenetic, clinical-psychopathological, and psychopathological peculiarities of organic depression in multiple sclerosis were determined. The pathopsychological mechanism of its development was described.

Key words: organic depressive disorder, multiple sclerosis, clinical-psychopathological peculiarities, pathopsychological factors.

Поступила 29.03.11

УДК 616.858-008.6:612.015.348:612.123

*І.В. Богданова, В.В. Соколів**ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України», м. Харків*

ОЦІНКА ОСОБЛИВОСТЕЙ ЛІПІДНОГО СПЕКТРА І БІЛКОВИХ ФРАКЦІЙ ПРИ ХВОРОБІ ПАРКІНСОНА

Загальні зміни у білковому і ліпідному обмінах відіграють суттєву роль у патогенезі хвороби Паркінсона. Були визначені особливості ліпідного метаболізму та пов'язаних з ним білкових фракцій у пацієнтів з хворобою Паркінсона, що мають адекватну відповідь на протипаркінсонічну терапію, та тих, у яких терапевтична відповідь порушена (неадекватна) з формуванням вторинної резистентності та потреби в терапевтично необґрунтованих високих дозах. Показано, що низькі рівні фосфоліпідів і тригліцеридів сироватки крові при хворобі Паркінсона свідчать про дефіцит ланки ліпідного обміну, а знижений у 1,5 разу вміст вільного холестерину у пацієнтів, що мають неадекватну відповідь на терапію, сигналізує про недостатність у системі ліпопротеїнового транспорту стеролу. Виявлений атерогенний ліпідний склад апоВ-вміщуючих ліпопротеїнів при хворобі Паркінсона на розгорнутих стадіях спричинює дефіцит функції рецептор-зумовленої елімінації через апоЕ- і апоВ/Е-ліпопротеїнові рецептори. На тлі альфа-ліпопротеїнемії у пацієнтів з хворобою Паркінсона на розгорнутих стадіях встановлено недоформування апоА-вміщуючих ліпопротеїнових комплексів унаслідок аномальної недостатності ліпідних складових. Пацієнти з хворобою Паркінсона з неадекватною відповіддю до фармакокорекції відмічалися наявністю більших патологічних змін у метаболізмі ліпідів, ніж хворі з адекватною відповіддю.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, обмін ліпідів та білкових фракцій.

Хвороба Паркінсона (ХП) характеризується порушенням метаболізму нейромедіаторів, насамперед дофаміну, внаслідок дегенерації специфічних дофамінових нейронів, зокрема і за умовами агрегації α -синуклеїну і гіперфосфорильованого τ -білка [1–3]. Проте й загальні зміни у білковому і ліпідному обмінах відіграють суттєву роль у патогенезі цього захворювання.

У якості предиктора ензимопатій при ХП окрім мутацій генів α -синуклеїну, паркіну, убіквітин-С-кінцевої гідролази, а також поліморфізму гена аполіпопротеїну Е (апоЕ) можуть бути зміни в інших генах, які лише опосередковано пов'язані з регуляцією амілоїдозу [4, 5]. Ряд досліджень виконано на моделях клітинних ліній, трансгенних тварин і постмортальному матеріалі пацієнтів з ХП [4, 5]. Але це мало що дає для диференційної прижиттєвої діагностики цього захворювання у клініці за біохімічними показниками, а тим більше — для визначення причин порушень чутливості до фармакотерапії.

За мету було поставлено визначення особливостей ліпідного метаболізму у пацієнтів з ХП, що мають адекватну відповідь на протипаркінсонічну терапію, і у тих, у яких терапевтична відповідь порушена (неадекватна) з формуванням вторинної резистентності і потреби в терапевтично необґрунтованих високих дозах.

Матеріал і методи. Обстежено 42 хворих на ХП. Хворі, що отримували терапію, склали основну групу. У 13 хворих була адекватна відповідь на протипаркінсонічну терапію, а у 14 пацієнтів терапевтична відповідь порушена (неадекватна) з формуванням вторинної резистентності і потреби в терапевтично необґрунтованих високих дозах. До групи порівняння ввійшло 15 пацієнтів, які не отримували протипаркінсонічну терапію.

АпоА- і апоВ-вміщуючі фракції ліпопротеїнів розділяли висадженням останніх за допомогою набору відповідних реактивів Ольвек діагностикум. Вміст загального, вільного і етерифікованого холестерину, три-

гліцеридів і фосфоліпідів у сироватці крові і окремо у складі апоА- і апоВ-ліпопротеїнів вимірювали ензиматичними методами, використовуючи набори реактивів «Реагент», CORMEY, SENTIEL Diagnostes. Вміст АпоА- і апоВ-білків визначали у відповідних фракціях ліпопротеїнів методом градієнтного ПААГ-електрофорезу з подальшим забарвленням білкових фракцій та денситометричним визначенням їх концентрації. Вміст загального білка встановлювали біуретовим методом, застосовуючи набір реактивів PROTEIN TOTAL Liqicolor (HUMAN).

Результати та їх обговорення. Особливості ліпідного спектра сироватки крові при ХП. У пацієнтів з ХП встановлено нормохолестеринемію (табл. 1). Це узгоджується з даними інших авторів [6, 7]. Проте звертає на себе увагу той факт, що у пацієнтів з терапевтичною відповіддю, що порушена, спостерігається суттєве зниження концентрації вільного холестерину (у 1,5 разу) у сироватці крові. Окрім того, при даній формі патології виявляються низькі рівні фосфоліпідів і тригліцеридів, що наводить на думку про дефіцит ланки ліпідного обміну як однієї зі складових біохімічного механізму нейродегенеративного процесу та

формування неадекватної відповіді до фармакотерапії (табл. 1).

Ліпідний склад апоВ-вміщуючих ліпопротеїнів у пацієнтів з ХП. При дослідженні ліпідного складу апоВ-вміщуючих ліпопротеїнів виявлено їхнє збагачення холестерином, насамперед етерифікованими формами цього ліпиду, за рахунок інших ліпідних складових (табл. 2). Отже, апоВ-ліпопротеїни мають атерогенний ліпідний спектр і не виключено, що саме вони спричинюють хронічне запалення при ХП. Але на відміну від сценарію розвитку атеросклерозу або інсулінорезистентності, де порушення ліпідного складу і метаболізму ліпопротеїнів зумовлюють гальмування їх елімінації з кровообігу цілком нативною рецепторною системою [8], при ХП дефіцит функції спостерігається саме за рецепторами апоЕ- і апоВ/Е-ліпопротеїнів [9].

Тому апоВ, що містять ліпопротеїни, передусім ліпопротеїни низької щільності, у процесі перетворення збагачуються ефірами холестерину, досить довго циркулюють у кровообігу та слабо поглинаються клітинами периферійних тканин (табл. 2). Проблемі поліморфізму апоЕ та рецепторів до цього апобілка приділяється особлива увага

Таблиця 1. Ліпідний спектр сироватки крові при ХП, ммоль/л

Показник	Основна група			Група порівняння
	адекватна відповідь на терапію	неадекватна відповідь на терапію	сумарні показники	
Загальний холестерин	4,93±0,46	4,41±0,42	4,65±0,34	4,52±0,44
Вільний холестерин	1,49±0,16	1,00±0,09* [@]	1,32±0,11	1,50±0,17
Ефіри холестерину	3,44±0,35	3,41±0,27	3,33±0,30	3,02±0,33
Триацилгліцероли	0,54±0,60*	0,68±0,07* [#]	0,58±0,05*	1,68±0,17
Фосфоліпіди	1,60±0,15*	1,60±0,12*	1,60±0,16*	3,17±0,29

Примітка. $p \leq 0,05$, різниця достовірна відносно показника: * групи порівняння, [@] пацієнтів з адекватною відповіддю на терапію; [#] $0,05 \leq p \leq 0,1$, тенденція до змін.

Таблиця 2. Ліпідний склад апоВ-вміщуючих ліпопротеїнів при ХП, ммоль/л

Показник	Основна група			Група порівняння
	адекватна відповідь на терапію	неадекватна відповідь на терапію	сумарні показники	
Загальний холестерин	4,41±0,45 [#]	6,24±0,63*	4,96±0,50*	3,43±0,84
Вільний холестерин	0,88±0,09	1,08±0,21	0,94±0,16	1,10±0,30
Ефіри холестерину	3,53±0,42*	5,16±0,55*	4,02±0,49*	2,33±0,48
Триацилгліцероли	0,41±0,05*	0,59±0,05*	0,47±0,06*	1,38±0,10
Фосфоліпіди	0,89±0,11*	0,97±0,14 [#]	0,92±0,13*	1,30±0,15

Примітка. * $p \leq 0,05$, різниця достовірна відносно показника групи порівняння; [#] $0,05 \leq p \leq 0,1$, тенденція до змін.

[10]. Наразі у якості одного з предикторів ХП констатують наслідування одного або двох алелей ізоформи апоЕ4 [11]. Білок апоЕ4 на відміну від апоЕ2 і апоЕ3 не містить у своєму складі ні одного цистеїну, тому не може стати на перешкоді агрегації синуклеїну або вільнорадикальному окисненню біомолекул. У центральній нервовій системі апоЕ є єдиним структурним білком тригліцерид-збагачених ліпід-білкових комплексів, а також вектором транспорту холестерину від клітин нейроглиї, де останній синтезується, до нейронів — місця споживання стеролу. З'ясовано, що апоЕ4, порівняно до апоЕ2 і апоЕ3, асоціюється з найвищим рівнем холестерину у складі ліпопротеїнів низької щільності. Результати дослідження (табл. 2) узгоджуються з наведеними висновками і дають змогу припустити, що саме наявність апоЕ4 ізоформи білка є основною причиною збагачення холестерином апоВ-вміщуючих фракцій ліпопротеїнів пацієнтів з ХП, насамперед тих, які мають неадекватну відповідь до фармакотерапії, за аналогією з відомою резистентністю апоЕ4-носіїв до корекції рівня холестерину статинами [12].

Ліпідний склад апоА-вміщуючих ліпопротеїнів у пацієнтів з ХП. Ліпідний склад апоА-вміщуючих фракцій ліпопротеїнів свідчить про вірогідний дефіцит майже всіх

(за виключенням вільного холестерину) ліпідних складових (табл. 3). Суттєвих розбіжностей у концентрації окремих ліпідних складових апоА-ліпопротеїнів поміж пацієнтів з адекватною та неадекватною відповіддю на терапію не виявлено.

Вміст загального білка сироватки крові і окремих класів аполіпопротеїнів у пацієнтів з ХП. Наведене порушення ліпідного обміну супроводжує вірогідне зниження загального білка сироватки крові при ХП (табл. 4). Проте вміст обох класів аполіпопротеїнів, які вивчались, — апоВ і апоА не зазнає суттєвих змін за винятком показника у хворих, що мають неадекватну відповідь до терапії. У останніх спостерігається зниження концентрації апоВ-ліпопротеїнів і тенденція до гіпер-альфа-ліпопротеїнемії.

У літературі гіпер-альфа-ліпопротеїнемію патологією вважають лише умовно, бо частота серцево-судинних захворювань та інших негараздів при високому рівні апоА менша за показник у хворих з низькою концентрацією ліпопротеїнів високої щільності [13]. Гіпер-альфа-ліпопротеїнемію трактують як синдром довголіття, оскільки у осіб з цим варіантом ліпопротеїнів спектра збільшена тривалість життя [14]. У якості причин цієї патології було висунуто дві концепції: прискорення синтезу апоАІ без змін

Таблиця 3. Ліпідний склад апоА-вміщуючих ліпопротеїнів при ХП, ммоль/л

Показник	Основна група			Група порівняння
	адекватна відповідь на терапію	неадекватна відповідь на терапію	сумарні показники	
Загальний холестерин	0,66±0,08*	0,71±0,10*	0,67±0,09*	1,09±0,13
Вільний холестерин	0,33±0,06	0,32±0,04 [#]	0,33±0,05	0,40±0,06
Ефіри холестерину	0,33±0,04*	0,39±0,05*	0,34±0,05*	0,69±0,08
Триацилгліцероли	0,11±0,01*	0,084±0,010*	0,105±0,010*	0,30±0,05
Фосфоліпіди	0,71±0,09*	0,64±0,08*	0,69±0,09*	1,87±0,13

Примітка. * $p < 0,05$, різниця достовірна відносно показника групи порівняння; [#] $0,05 \leq p \leq 0,1$, тенденція до змін.

Таблиця 4. Вміст загального білка сироватки крові і окремих класів аполіпопротеїнів при ХП, г/л

Показник	Основна група			Група порівняння
	адекватна відповідь на терапію	неадекватна відповідь на терапію	сумарні показники	
Загальний білок	66,32±6,99*	71,60±8,65*	67,53±8,22*	83,25±6,18
апоВ	14,61±1,50	10,30±1,09* [@]	13,32±1,84	15,00±1,38
апоА	6,70±0,61 [#]	7,20±0,68 [#]	6,85±0,66 [#]	5,80±0,60

Примітка. $p < 0,05$, різниця достовірна відносно показника: * групи порівняння, [@] пацієнтів з адекватною відповіддю на терапію; [#] $0,05 \leq p \leq 0,1$, тенденція до змін.

у метаболізмі апоАІІ або спадковий дефіцит білків, що переносять ефіри холестерину (ЕХІІВ). Наважимось припустити, що саме останній механізм реалізується у пацієнтів з ХІІ, бо дані наших спостережень узгоджуються з описаними в літературі особливостями ліпідного і апобілкового обміну при цій патології. Збільшення концентрації дефіцитних за ліпідним складом ліпопротеїнів високої щільності при спадковій недостатності ЕХІІВ спричинює гальмування швидкості катаболізму апоА, що призводить до накопичення недоформованих альфа-ліпопротеїнових комплексів у кровообігу.

Атерогенний ліпопротеїновий профіль у пацієнтів з ХІІ. Нами встановлено такий індекс атерогенності у обстежених хворих на ХІІ:

Група	Індекс
Основна	
адекватна відповідь	6,68±0,53
неадекватна відповідь	8,79±0,61
сумарні показники	7,40±0,58
Порівняння	3,15±0,22

Визначення індексу атерогенності при ХІІ дає можливість виявити патологічний стан метаболізму холестерину на тлі його нормального сироваткового рівня (табл. 1) та наявній гіпер-альфа-ліпопротеїнемії (табл. 4). Цей парадокс спричинює насамперед аномальний дефіцитний ліпідний склад апоА-вміщуючих ліпопротеїнів (табл. 3).

Звертає на себе увагу той факт, що до групи ризику передусім потрапляють хворі, що мають неадекватну відповідь до терапії, бо препарати не можуть поліпшити ліпід-

ний обмін, порушений спадковими поліморфізмами та мутаціями білків, задіяними у метаболізмі ліпопротеїнів.

Таким чином, підґрунтям визначених патологічних особливостей ліпідного складу та обміну ліпопротеїнів при ХІІ є поліморфізм апоЕ і рецепторів до цього апобілка, який маніфестує сповільненням елімінації апоВ-вміщуючих ліпопротеїнів з кровообігу, та спадковий дефіцит білків, що переносять ефіри холестерину, який впливає на ліпідний дефіцит ліпопротеїнів високої щільності і гальмування швидкості катаболізму апоА-вміщуючих ліпопротеїнів. Пацієнти з ХІІ з неадекватною відповіддю до фармакокорекції відмічалися наявністю більших патологічних змін у метаболізмі ліпідів, ніж у хворих з адекватною відповіддю.

Можна припустити, що низькі рівні фосфоліпідів і тригліцеридів сироватки крові при ХІІ свідчать про дефіцит ланки ліпідного обміну, а знижений у 1,5 разу вміст вільного холестерину у пацієнтів з неадекватною відповіддю на терапію, сигналізує про недостатність у системі ліпопротеїнового транспорту стеролу.

Виявлений атерогенний ліпідний склад апоВ-вміщуючих ліпопротеїнів при ХІІ на розгорнутих стадіях спричинює дефіцит функції рецептор-зумовленої елімінації через апоЕ- і апоВ/Е-ліпопротеїнові рецептори. На тлі альфа-ліпопротеїнемії у пацієнтів з ХІІ на розгорнутих стадіях встановлено недоформування апоА-вміщуючих ліпопротеїнових комплексів унаслідок аномальної недостатності ліпідних складових.

Список літератури

1. Иллариошкин С. Н. Конформационные болезни мозга / С. Н. Иллариошкин. — М. : Янус-К, 2003. — 248 с.
2. Болезнь Паркинсона. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика / [Крыжановский Г. Н., Карабань И. Н., Магаева С. В. и др.]. — М. : Медицина, 2002. — 335 с.
3. Московко С. П. Мир болезни Паркинсона / С. П. Московко, Г. С. Московко // Нейронews. Психоневрология и нейропсихиатрия. — К., 2007. — 24 с.
4. Дорохов Е. В. Апоптоз в нервных клетках и его роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний / Е. В. Дорохов, Н. Н. Белушкина // Вопросы биологии, медицины и фармац. химии. — 2006. — № 3. — С. 46–51.
5. Greene J. G. Gene expression profiles of brain dopamine neurons and relevance to neuropsychiatric disease / J. G. Greene // J. Physiol. — 2006. — V. 575 (2). — P. 411–416.
6. Serum cholesterol levels and the risk of Parkinson's disease / M. L. De Lau, P. J. Koudstaal, A. Hofman, M. V. Breteler // Amer. J. of Epidemiology. — 2006. — V. 164 (10). — P. 998–1002.
7. Xu Qin. Lipid metabolism in Alzheimer's and Parkinson's disease / Xu Qin, Huang Yadong // Future Lipidology. — 2006. — V. 1, № 4. — P. 441–453.
8. Соколік В. В. Вікові порушення системи транспорту ліпідів при деменції / В. В. Соколік // Вісник проблем біології і медицини. — 2008. — № 6. — С. 123–128.
9. Tan E. K. Variability and validity of polymorphism association studies in Parkinson's disease / E. K. Tan, M. Khajavi, J. I. Thornby // Neurology. — 2000. — V. 55. — P. 533–538.

10. Jasinska-Myga B. Apolipoprotein E gene polymorphism, total plasma cholesterol level, and Parkinson disease dementia / B. Jasinska-Myga, Grz. Opala, Ch. G. Goetz // Archives Neurology. — 2007. — V. 64. — P. 261–265.
11. Harhangi B. S. APOE and the risk of PD with or without dementia in a population-based study / B. S. Harhangi, M. C. de Rijk, C. M. van Duijn // Neurology. — 2000. — V. 54. — P. 1272–1276.
12. Statin use and the risk of Parkinson disease / A. D. Wahner, J. M. Bronstein, Y. M. Bordelon, B. Ritz // Neurology. — 2008. — V. 70, №16, p. 2. — P. 1418–1422.
13. Hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and risk of Parkinson disease / K. C. Simon, H. Chen, M. Schwarzschild, A. Ascherio // Neurology. — 2007. — V. 69 (17). — P. 1688–1695.
14. Климов А. Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. — СПб. : Питер, 1999. — 512 с.

И.В. Богданова, В.В. Соколик

ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА И БЕЛКОВЫХ ФРАКЦИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Общие изменения в белковом и липидном обменах играют существенную роль в патогенезе болезни Паркинсона. Были определены особенности липидного метаболизма и связанных с ним белковых фракций у пациентов с болезнью Паркинсона, которые имеют адекватный ответ на противопаркинсоническую терапию, и у тех, у которых терапевтический ответ нарушен (неадекватен) с формированием вторичной резистентности и потребности в терапевтически необоснованных высоких дозах. Показано, что низкие уровни фосфолипидов и триглицеридов сыворотки крови при болезни Паркинсона свидетельствуют о дефиците звена липидного обмена, а сниженное в 1,5 раза содержание свободного холестерина у больных с неадекватным ответом на терапию сигнализирует о недостаточности в системе липопротеинового транспорта стерола. Выявленный атерогенный липидный состав апоВ-содержащих липопротеинов при болезни Паркинсона на развернутых стадиях заболевания способствует дефициту функции рецептор-обусловленной элиминации через апоЕ- и апоВ/Е-липопротеиновые рецепторы. На фоне альфа-липопротеинемии у пациентов с болезнью Паркинсона на развернутых стадиях установлено недоформирование апоА-содержащих липопротеиновых комплексов вследствие аномальной недостаточности липидных составляющих. Больные с неадекватным ответом на терапию характеризовались наличием более выраженных изменений в метаболизме липидов, чем больные с адекватной реакцией на терапию.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, обмен липидов и белковых фракций.

I.V. Bogdanova, V.V. Sokolik

THE ESTIMATION OF LIPID SPECTRUM FEATURES AND PROTEIN FRACTIONS AT PARKINSON'S DISEASE

The general changes in protein and lipid exchanges play a substantial role in pathogenesis of Parkinson's disease. The features of lipid metabolism and protein fractions related to it were determined at patients with Parkinson's disease, which have an adequate response to antiparkinsonic therapy and at those whose therapeutic response is broken (unadequate) with forming of the secondary resistance and demand in therapeutically groundless high doses. It was showed, that the low indexes of phosphatides and triglycerides in blood serum of patients with Parkinson's disease testifies about the deficiency of a section of the lipid exchange, and maintenance of free cholesterol, which is lowered in 1,5 times, at patients with an inadequate response to the therapy shows the insufficiency of sterol in the system of lipoprotein transportation. The exposed atherogenic lipid composition of apoB-lipoproteins at Parkinson's disease on the developing stages of disease assists in developing of the deficit of receptor eliminative function through apoE- and apoB/E-lipoproteins' receptors. On the background of alphaproteinemia at patients with Parkinson's disease at the developing stages it was determined the deficiency of forming of apoA-lipoprotein complexes due to anomalous insufficiency of lipid constituents. The patients with an inadequate response to the therapy were characterized by the presence of more expressed changes in metabolism of lipids as compared to the patients with an adequate reaction to the therapy.

Key words: Parkinson's disease, exchange of lipid and protein fractions.

Поступила 20.06.11

УДК 616.8-009.24-036.1-053.81/.85

**Д.П. Коваленко, О.А. Васильева*, В.В. Кульгейко, О.В. Ковтунов,
Л.В. Олейник, Т.И. Нестеренко, О.В. Сараева, Л.В. Рудавина****

Харьковская городская клиническая больница № 7

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

***Харьковская областная клиническая психиатрическая больница*

АКТУАЛЬНОСТЬ ТРАНСФОРМАЦИЙ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИПАДКОВ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

Приведен детальный обзор литературных данных об известных вариантах трансформации эпилепсий и эпилептических синдромов детского возраста, влияние трансформаций на ведение больных эпилепсией, обоснована важность детального изучения феномена трансформации припадков у больных молодого и среднего возраста.

Ключевые слова: эпилепсия, трансформация приступов, молодой и средний возраст.

В настоящее время происходит очень быстрое накопление новых знаний по проблеме эпилепсии. Как экспериментальные, так и клинические исследования способствовали более глубокому пониманию основных патофизиологических механизмов заболевания. Новые методы исследования значительно изменили наши возможности в диагностике эпилепсии и выявлении этиологических факторов заболевания. Кроме того, большие достижения были сделаны в разработке подходов к медикаментозному и хирургическому лечению.

Бурное развитие нейрофармакологии в последние десятилетия, синтез новых высокоэффективных антиэпилептических препаратов, кардинальный пересмотр многих принципов лечения эпилепсии позволили в настоящее время отнести эпилепсию к курательным заболеваниям. Согласно обобщенным данным ведущих противоэпилептических центров мира, выраженный терапевтический эффект достигается у 65–85 % больных, страдающих эпилепсией [1–6], немного реже при наличии неврологического заболевания, являющегося причиной припадков (объемные образования головного мозга, инфекционные поражения мозга и др.). Однако эффективность противосудорожной терапии, как и прежде, зависит от правильно установленного диагноза эпилепсии, типа эпилептического припадков, возможного эпилептического синдрома.

Эволюция эпилептических синдромов и трансформации припадков — динамический процесс, происходящий у нас на глазах. В связи с этим данный клинический феномен может выявить, имея соответствующие знания, любой практикующий врач. А своевременная коррекция антиэпилептической терапии (в зависимости от вида трансформации), как известно, определяет прогноз заболевания, предупреждает нарушение высших психических функций, что повышает возможность получения образования для детей и подростков, трудоустройства взрослых больных, особенно в случаях непрерывного течения и эволюции болезни.

В связи с этим необходимо изучение возрастных особенностей эпилепсии, причин и направлений ее трансформации в целях адекватной комплексной медико-психологической помощи пациентам на всех этапах болезни.

Сегодня наиболее изучены и описаны эпилепсии и эпилептические синдромы, а также возможные варианты их трансформаций, характерные для детского возраста [1, 2, 6–8].

Широко известна детально описанная линия трансформации: синдром Отахара — синдром Веста — синдром Леннокса-Гасто — и некоторые другие варианты трансформаций [1, 2, 6–10].

Ранняя эпилептическая энцефалопатия с ЭЭГ-феноменом «супрессия–разряды»

© Д.П. Коваленко, О.А. Васильева, В.В. Кульгейко и др., 2011

(синдром Отахары) — вариант возраст-зависимой эпилептической энцефалопатии. Наблюдается при перинатальном повреждении головного мозга различной этиологии. Нейровизуализация головного мозга методом КТ, МРТ выявляет структурные изменения в 85 % случаев. В клинической картине с 1 месяца жизни доминируют серийные тонические спазмы как в состоянии бодрствования, так и во сне. Помимо тонических спазмов могут присоединяться двигательные парциальные приступы, иногда по гемитипу. Продолжительность серийного приступа составляет 10–20 с с частотой конвульсий от 10 до 40. За сутки наблюдается до 300–400 спазмов. Миоклонии обычно не характерны для этого типа эпилепсии. Наряду с приступами отмечается грубая задержка психомоторного развития. Диагноз синдрома Отахары базируется на обнаружении характерного электрофизиологического паттерна «угнетение–разряд»: на ЭЭГ регистрируются вспышки медленных волн с амплитудой до 150–300 мкВ и последующее уплотнение кривой почти до изолинии, продолжительностью 3–4 с. С возрастом к классическим судорожным феноменам синдрома Отахары (тонические спазмы, парциальные припадки) могут присоединяться или полностью их замещать инфантильные спазмы, а ЭЭГ-паттерн «угнетение–разряд» постепенно может сменяться гипсаритмией, т. е. с возрастом возможна трансформация синдрома Отахары в синдром Веста.

Синдром Веста — резистентная форма генерализованной эпилепсии раннего детского возраста, характеризующаяся приступами в виде инфантильных спазмов, задержкой психомоторного развития и специфическими изменениями ЭЭГ (гипсаритмия). Возрастной пик манифестации — 4–7 мес. Выделяют симптоматическую (пороки развития мозга, туберозный склероз, перинатальная энцефалопатия и т. д.) и криптогенную формы. При симптоматической форме психомоторное развитие детей страдает обычно с рождения, при криптогенной — с момента начала приступов. Инфантильные спазмы проявляются внезапным сокращением мышц шеи, туловища, конечностей, которые, как правило, билатеральны и симметричны. Наиболее типичны флексорные спазмы («салаамовы приступы») со сгибанием шеи, туловища, рук; сгибанием, приведением и приподниманием ног. Приступы короткие, группируются в серии; чаще всего возникают сразу после

пробуждения пациентов. С течением времени синдром Веста может трансформироваться в синдром Леннокса–Гасто (1/3 случаев) или мультифокальную эпилепсию [8, 10].

Некоторые авторы выделяют факторы, ассоциированные с трансформацией синдрома Веста в синдром Леннокса–Гасто, которые включают наличие симметричных тонических спазмов с присоединением других видов генерализованных припадков — миоклонических, атонических или абсансов; постепенную замену синхронизированной, преимущественно в лобных долях, гипсаритмии на активность с генерализованными медленными комплексами острая–медленная волна с частотой 1–2,5 Гц, что коррелирует с отсутствием изменений при нейровизуализации головного мозга или с атрофией, преимущественно лобно-височной локализации. При этом иногда отмечается транзиторная трансформация в синдром Леннокса–Гасто при присоединении приступов падений, атипичных абсансов и аксиальных тонических спазмов, в динамике сменявшихся фокальными приступами, характерными для лобной эпилепсии, что соответствовало результатам ЭЭГ-мониторирования с видеонаблюдением [4, 6, 8, 11].

Критерии трансформации синдрома Веста в фокальную эпилепсию включают наличие асимметричных инфантильных спазмов с присоединением других видов фокальных припадков; постепенную замену модифицированной гипсаритмии с регионарным акцентом на регионарную активность, что коррелирует с локальными изменениями при нейровизуализации головного мозга и очаговыми нарушениями в неврологическом статусе.

Синдром Леннокса–Гасто — эпилептическая энцефалопатия детского возраста, характеризующаяся полиморфизмом приступов, специфическими изменениями ЭЭГ и резистентностью к терапии. Частота синдрома Леннокса–Гасто составляет 3–5 % среди всех эпилептических синдромов у детей и подростков; болеют чаще мальчики. Заболевание дебютирует преимущественно в возрасте 2–8 лет (чаще всего 4–6 лет). Если синдром Леннокса–Гасто развивается при трансформации из синдрома Веста, то возможно 2 варианта.

Инфантильные спазмы трансформируются в тонические приступы при отсутствии латентного периода и плавно переходят в синдром Леннокса–Гасто.

Инфантильные спазмы исчезают; психомоторное развитие ребенка немного улучшается; картина ЭЭГ постепенно нормализуется. Затем спустя некоторый латентный промежуток времени, который варьирует у разных больных, появляются приступы внезапных падений, атипичные абсансы и нарастает диффузная медленная пик-волновая активность на ЭЭГ.

Для синдрома Леннокса–Гасто наиболее типичны приступы внезапных падений, обусловленные тоническими, миоклоническими или атоническими (негативный миоклонус) пароксизмами. Сознание может быть сохранено или выключается кратковременно. После падения не наблюдается судорог и ребенок сразу же встает. Частые приступы падений приводят к тяжелой травматизации и инвалидизации больных. Тонические приступы бывают аксиальными, проксимальными или тотальными; симметричными либо четко латерализованными. Приступы включают в себя внезапное сгибание шеи и туловища, подъем рук в состоянии полудфлексии или разгибания, разгибание ног, сокращение лицевой мускулатуры, вращательные движения глазных яблок, апноэ, гиперемия лица. Они могут возникать как в дневное время, так и особенно часто ночью. Атипичные абсансы также характерны для синдрома Леннокса–Гасто. Проявления их многообразны. Нарушение сознания бывает неполным. Может сохраняться некоторая степень двигательной и речевой активности. Наблюдаются гипомимия, слюнотечение; миоклонии век, рта; атонические феномены (голова падает на грудь, рот приоткрыт). Атипичные абсансы обычно сопровождаются понижением мышечного тонуса, что вызывает как бы «обмякание» тела, начиная с мышц лица и шеи. Характерно снижение интеллекта, не достигающее, однако, тяжелой степени. Интеллектуальный дефицит констатируется с раннего возраста, предшествуя заболеванию (симптоматические формы), или развивается сразу после появления приступов (криптогенные формы). При ЭЭГ-исследовании в большом проценте случаев выявляется нерегулярная диффузная, часто с амплитудной асимметрией медленная пик-волновая активность с частотой 1,5–2,5 Гц в период бодрствования и быстрые ритмические разряды с частотой около 10 Гц — во время сна. При нейровизуализации могут иметь место различные структурные нарушения в коре головного мозга, включая по-

роки развития: гипоплазия мозолистого тела, гемимегалэнцефалия, кортикальные дисплазии и пр. Прогноз при синдроме Леннокса–Гасто тяжелый. Стойкий контроль над приступами достигается лишь у 10–20 % больных. Прогностически благоприятно преобладание миоклонических приступов и отсутствие грубых структурных изменений в мозге; негативные факторы — доминирование тонических приступов и грубый интеллектуальный дефицит.

Для синдрома Леннокса–Гасто также выделены факторы, ассоциированные с трансформацией в фокальную эпилепсию, которые включают наличие фокальных приступов в клинической картине эпилепсии, появление регионарных эпилептиформных паттернов на фоне регресса медленно-волновой активности 1,5–2 Гц, что определялось в большинстве случаев по результатам ЭЭГ-мониторирования с видеонаблюдением [1, 8, 10, 12, 13].

Каждый из рассматриваемых синдромов мог трансформироваться в фокальную форму эпилепсии (при регрессе типичных проявлений на ЭЭГ и появлении регионарной эпилептиформной активности и парциальных припадков).

Доброкачественная фокальная эпилепсия детского возраста с центрально-височными пиками (роландическая эпилепсия) в 5 % случаев, чаще всего у детей в возрасте 3–6 лет, может трансформироваться в синдром псевдоленнокса. Характерные для роландической эпилепсии короткие гемифациальные моторные ночные приступы, часто с предшествующей соматосенсорной аурой трансформируются в полиморфные припадки, представляющие собой различные виды приступов: простые парциальные моторные ночные пароксизмы (возможно с вторичной генерализацией), подобные таковым при роландической эпилепсии; дневные гемифациальные и фарингооральные приступы; миоклонические (чаще негативный миоклонус); миоклонически-астатические; атонические; атипичные абсансы. Приступы во всех случаях частые, нередко ежедневные, серийные, приводящие к падениям пациентов и ушибам. Характерные и типичные для роландической эпилепсии изменения ЭЭГ (полифазные спайки с локализацией в центральной и срединной височной областях) эволюционируют в специфические для псевдоленнокса изменения: на ЭЭГ выражены типичные доброкачественные эпилептиформные нарушения детства,

которые на самом деле ими не являются, так как сочетаются с другими формами эпилептической активности, в частности, с медленными комплексами острая–медленная волна, характерными для синдрома Леннокса–Гасто, или нерегулярной диффузной пик-волновой активностью с частотой обычно около 2,5 Гц и амплитудным регионарным преобладанием в лобных отведениях. Отмечается нарастание эпилептиформной активности в фазе медленного сна, иногда до уровня электрического статуса. Кардинальное отличие синдрома псевдоленнокса от синдрома Леннокса–Гасто — наличие простых парциальных гемифациальных приступов с ЭЭГ-паттерном доброкачественных эпилептиформных нарушений детства и отсутствие аксиальных тонических приступов.

Миоклонически-астатическая эпилепсия — одна из форм криптогенной генерализованной эпилепсии, характеризующаяся преимущественно миоклоническими и миоклонически-астатическими приступами с дебютом в дошкольном возрасте, может трансформироваться в синдром Леннокса–Гасто. К миоклонически-астатическим приступам присоединяются тонические приступы и атипичные абсансы. Характерная для синдрома Леннокса–Гасто пик-волновая активность с частотой 1,5–2,5 Гц учащается до 3 Гц.

Эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами определяется как синдром идиопатической генерализованной эпилепсии, проявляющийся единственным видом приступов — первично-генерализованными тонико-клоническими судорожными пароксизмами при отсутствии ауры и четкого фокуса на ЭЭГ. При неадекватном лечении возможно присоединение к генерализованным судорожным припадкам абсансов или миоклонических приступов [13].

В некоторых случаях детская абсанс-эпилепсия трансформируется в препубертатном возрасте в синдром Дживонса, который составляет 5 % всех идиопатических генерализованных форм эпилепсии с дебютом в детском возрасте и 13 % абсансных форм эпилепсии [1, 7, 8]. Таким образом, абсансы — генерализованные бессудорожные приступы, которые характеризуются высокой частотой и короткой продолжительностью пароксизмов с выключением сознания без ауры и после приступных проявлений трансформируются в характерные для синдрома Дживонса миоклонию век с абсансами, что проявляется кратковременным

выключением сознания с заведением глазных яблок вверх и миоклонусом век в сочетании с выраженной фотосенситивностью [10, 14, 15].

После анализа литературных данных мы можем отметить, что в настоящее время не рассматриваются вопросы трансформации эпилептических приступов у молодого контингента больных и больных среднего возраста, что часто наблюдается клиницистами на практике. Для этой возрастной группы нет описания многочисленных случаев присоединения к уже существующим припадкам новых типов приступов, что значительно меняет клинические проявления болезни, прогноз и тактику лечения эпилепсии. Недостаточно изучены клинические, патогенетические и патофизиологические аспекты трансформации приступов в указанных возрастных группах. Не освещены механизмы, способствующие прогрессированию или же, наоборот, регрессированию клинических проявлений. Вместе с тем особый интерес у данной группы больных как наиболее трудоспособных представляет трансформация эпилептических приступов под влиянием разных направлений лечения (кроме случаев аггравации припадков), режимов жизни и работы, климатических факторов, влияния на них различных сопутствующих соматических и неврологических заболеваний, межличностных эмоциональных контактов у взрослых. Не определено значение этих трансформаций для прогноза и течения заболевания, возникновения фармако-резистентности, их влияние на психическое состояние и мыслительные процессы, качества жизни пациента в дальнейшем, как это описано для детской возрастной группы.

Таким образом, изучение самой трансформации и факторов, влияющих на трансформацию эпилептических приступов и эволюцию течения эпилепсии у больных молодого и среднего возраста, важно не только для понимания ее патогенетической сущности, но и для выработки правильного подхода к эффективному лечению этих больных, определения дальнейшего прогноза.

Генерализация эпилептогенного импульса изменяет манифестацию приступа и течение всей болезни, а поэтому должно изменяться и направление ее терапии. Вот почему изучение причин, формирующих трансформацию приступов, представляет такой большой интерес для эпилептологии.

Учет трансформации является одним из наиболее существенных факторов ведения

больных эпилепсией детского возраста, т. е. можно предполагать, что трансформации эпилептических припадков у молодых и взрослых больных также могут стать одним

из существенных критериев течения болезни, ее тяжести, адекватности и преемственности проводимой терапии, прогнозирования эпилепсии.

Список литературы

1. The treatment of epilepsy / ed. by Simon D. Shorvon, Emilio Perucca, Jeromy Engel. — [3rd ed.]. — 2009. — 1075 p.
2. Janz D. The idiopathic generalized epilepsies of adolescence with childhood and juvenile age of onset / D. Janz // *Epilepsia*. — 1997. — V. 38 (1). — P. 4–11.
3. Воронкова К. В. Эволюция эпилепсии / К. В. Воронкова. — М., 2004. — Доп. в ГЦНМБ 05.04.04. — № Д-27467. — 14 с.
4. Клинико-экономическая оценка эффективности лечения больных с эпилепсией / Ю. Б. Белосов, А. Б. Гехт, Л. Е. Мильчакова [и др.] // *Качеств. клин. практика*. — 2002. — № 3. — С. 12–15.
5. Морозова М. А. Возрастная динамика височной эпилепсии у детей / М. А. Морозова, Л. В. Калинин // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2002. — № 103 (3). — С. 9–12.
6. Зенков Л. Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии) / Л. Р. Зенков. — М. : Мед. информ. агентство, 2002. — 416 с.
7. Мухин К. Ю. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия / К. Ю. Мухин, А. С. Петрухин. — М. : Арт-Бизнес-Центр, 2000. — 319 с.
8. Мухин К. Ю. Современные аспекты диагностики и лечения эпилепсии в детском и подростковом возрасте / К. Ю. Мухин, А. С. Петрухин, И. А. Васильева. — М. : РГМУ, 2004. — С. 8–15.
9. Петрухин А. С. Аггравация эпилептических приступов под влиянием антиэпилептических препаратов / А. С. Петрухин, О. А. Пылаева, К. В. Воронкова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2005. — Вып. 105 (9). — С. 66–70.
10. Tassinari C. A. Epilepsy with myoclonic absences / C. A. Tassinari, M. Bureau, P. Thomas // *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* / [ed. by J. Roger, M. Bureau, C. Dravet, F. E. Dreifuss, A. Perret, P. Wolf]. — London : John Libbey, 1992. — P. 151.
11. Особенности возрастной трансформации эпилепсии у детей с дебютом заболевания в младенческом и раннем детском возрастах / К. В. Воронкова, А. А. Холин, Т. М. Ахмедов [и др.] // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. — 2007. — Вып. 3 (56). — С. 29–33.
12. Особенности эпилепсии у детей и подростков / А. С. Петрухин, К. Ю. Мухин, К. В. Воронкова, О. А. Пылаева // *Эпилепсия — медико-социальные аспекты, диагностика и лечение : международная конференция* / [под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт]. — М., 2004. — С. 233–236.
13. Progression from frontal-parietal to mesial-temporal epilepsy after fluid percussion injury in the rat / [Raimondo D'Ambrosio, Jason S. Fender, Jared P. Fairbanks, Ednea A. Simon] // *Brain*. — 2005. — V. 128. — P. 174–188.
14. Janz D. The idiopathic generalized epilepsies of adolescence with childhood and juvenile age of onset / D. Janz // *Epilepsia*. — 1997. — V. 38 (1). — P. 4–11.
15. Федин А. И. Синдром Дживонса: описание двух атипичных случаев / А. И. Федин, Н. В. Камзолова // *Эпилепсия: приложение к Журналу неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2006. — № 1. — С. 71–74.

Д.П. Коваленко, О.О. Васильева, В.В. Кульгейко, О.В. Ковтунов, Л.В. Олейник, Т.І. Нестеренко, О.В. Сараева, Л.В. Рудавіна

АКТУАЛЬНІСТЬ ТРАНСФОРМАЦІЙ ЕПІЛЕПТИЧНИХ НАПАДІВ У ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО І СЕРЕДНЬОГО ВІКУ

Наведено детальний огляд літературних даних про відомі варіанти трансформації епілепсій та епілептичних синдромів дитячого віку, вплив трансформацій на ведення хворих на епілепсію, обґрунтована важливість детального вивчення феномена трансформації нападів у хворих молодого та середнього віку.

Ключові слова: епілепсія, трансформація нападів, молодий та середній вік.

D.P. Kovalenko, O.A. Vasilyeva, V.V. Kulgeyko, O.V. Kovtunov, L.V. Oleynik, T.I. Nesterenko, O.V. Saraeva, L.V. Rudavina

THE ACTUALITY OF TRANSFORMATIONS OF EPILEPTIC SEIZURES IN YOUNG AND MIDDLE AGE PATIENTS

The detailed review of the literature data about known variants of epilepsies and epileptic syndromes of childhood, how transformations of seizures influence on the management of epilepsy is presented, the importance of detailed studying of the phenomenon of transformation is grounded for young and middle age patients.

Key words: epilepsy, transformation of seizures, young and middle age.

Поступила 27.04.11

ОРТОПЕДІЯ

УДК 616-007.271:617.559

*И.Ф. Федотова**ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко
АМН Украины», г. Харьков***РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ПОЯСНИЧНОГО СПИНАЛЬНОГО СТЕНОЗА**

В группе из 317 пациентов с поясничным спинальным стенозом были проанализированы ранние клинические и миографические признаки заболевания. Определены наиболее значимые ранние клинические и электромиографические показатели поясничного спинального стеноза: нейрогенная перемежающаяся хромота разной степени выраженности, крампи и алгический синдром в поясничной области с иррадиацией в нижнюю конечность(и), наличие фибрилляций на нижних конечностях, отсутствие Н-рефлекса на голени и снижение латентности перонеальной F-волны. Прогрессивно-ремиттирующее течение заболевания оказалось наименее благоприятным.

Ключевые слова: поясничный спинальный стеноз, нейрогенная перемежающаяся хромота, крампи, электромиография.

Стенки позвоночного канала выстланы наружной пластинкой твердой мозговой оболочки и сформированы костными (задняя часть тела позвонка, корни дуг, дугоотростчатые суставы) и связочными (задняя продольная связка, желтые связки) образованиями, а также межпозвоночным диском. Каждая из указанных структур может играть роль в формировании клинических синдромов проявлений поясничного спинального стеноза (ПСС) [1, 2].

Пациенты с позвоночным каналом, который по размерам согласно общепринятым критериям принято считать узким, чувствуют себя вполне удовлетворительно и лишь в возрасте старше 50–60 лет начинают предъявлять различные жалобы. В связи с этим выявление ранних симптомов заболевания, по нашему мнению, во многом определяет патогенетически обоснованную стратегию и тактику лечения [3–5].

Целью нашего исследования явился анализ ранних проявлений ПСС у пациентов.

Материал и методы. Обследованы 317 больных с ПСС. Группу I составили 137 больных с ПСС и наличием объективно неврологического дефицита; группу II — 180 пациентов с ПСС без признаков объек-

тивного неврологического дефицита. Центральный стеноз был диагностирован у 49 больных I группы (IA группа) и 55 больных II группы (IIA группа) пациентов; латеральный стеноз — у 30 (IB группа) и 43 больных (IIB группа) соответственно; комбинированный стеноз — у 58 (IC группа) и 82 пациентов (IIC группа) соответственно.

В целях установления субклинических параметров нарушения биоэлектрической активности нервно-мышечного аппарата у больных с ПСС, определения локализации и физиологического обоснования степени нарушения двигательной и чувствительной функции корешков конского хвоста была использована электромиография (ЭМГ). ЭМГ нижних конечностей проводили 159 больным с ПСС (62 больным I группы и 97 пациентам II группы).

Результаты исследования были обработаны параметрическими и непараметрическими методами статистического анализа. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Чаще всего первым симптомом у пациентов с ПСС был алгический синдром той или иной степени выраженности в области поясницы (у 94,95 % пациентов) с иррадиацией в ниж-

нюю конечность(и) (у 78,86 % пациентов). Длительность периода люмбалгии была различной — от нескольких дней до нескольких лет, затем присоединялась корешковая боль в одной или двух ногах.

На момент обращения в клинику в среднем по группам параметр болевого синдрома по VAS составил 7,04 и 6,94 балла соответственно. Средний балл в подгруппах больных с центральным и латеральным стенозами составил 6,67 и 7,42 балла соответственно, т. е. был выше в подгруппе больных с латеральным стенозом вне зависимости от принадлежности к основной группе исследования.

Наше наблюдение подтвердило имеющиеся в литературе данные L. Ng, P. Sell и S.I. Tafazal et al. [6, 7] об интенсивности поясничной боли у больных с ПСС: поясничная боль умеренная (20–30 мм по VAS); интенсивность боли в ногах/ноге значительно больше и варьирует от 60 до 80 мм по VAS, хотя у 20–40 % больных интенсивность боли превышает 80 мм.

Детальный сбор анамнеза позволил нам выделить две подгруппы больных с ПСС (табл. 1): с прогрессивно-ремиттирующим течением и с рецидивирующим течением

чем у больных с прогрессивно-ремиттирующим течением ($p < 0,05$). У больных с прогрессивно-ремиттирующим течением заболевания боли появлялись в возрасте ($61,2 \pm 4,2$) года и продолжительность его составила ($4,1 \pm 5,3$) года. Интересным, на наш взгляд, оказался тот факт, что большинство больных с прогрессивно-ремиттирующим течением болевого синдрома были представлены больными I группы, т. е. больными, у которых впоследствии развились неврологические нарушения. Прогрессивно-ремиттирующее течение заболевания — наименее благоприятно.

Еще одним ранним признаком ПСС являются болезненные судороги (кramпи) — своеобразный, но малоизученный признак ПСС, относящийся к пароксизмальным нарушениям функции периферической нервной системы. В нашем исследовании он был отмечен у 39,41 и 21,11 % больных I и II групп соответственно, однако чаще встречался в подгруппе больных с латеральным стенозом и поражением нескольких корешков с одной стороны. Кramпи возникали в период вместе с первыми болевыми ощущениями в отдельных группах мышц, чаще в икроножных, реже в ягодич-

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от формы течения заболевания и времени появления первых симптомов

Показатель	Форма течения заболевания	
	прогрессивно-ремиттирующее	рецидивирующее
Количество больных		
абс.	192	125
%	60,57	39,43
Средний возраст появления симптомов, лет	61,2 \pm 4,2	54,6 \pm 7,1
Продолжительность заболевания, лет	4,1 \pm 5,3	5,9 \pm 3,4

заболевания. В первом случае наблюдалось неуклонное усиление болевого синдрома и каждое последующие обострение сопровождалось уменьшением проходимого расстояния, т. е. формировались признаки клаудикации. В группе с рецидивирующим течением чередовались нарастание и снижение болевого синдрома, однако, по мнению больных, это не отражалось на длительности ходьбы. Ни в одном случае мы не наблюдали начала заболевания с появления неврологических нарушений. В группе больных с рецидивирующим течением боль появлялась раньше — в среднем в возрасте ($54,6 \pm 7,1$) года и продолжительность его была больше — в среднем ($5,9 \pm 3,4$) года,

ных мышцах и приводящих мышцах бедра. У 6,31 % пациентов кramпи были отмечены даже после незначительных физических нагрузок.

Анамнестически почти у всех больных (94,64 %) на самых ранних этапах заболевания выявлялись клинические предвестники нейрогенной перемежающейся хромоты (НПХ) в виде: усиления болевого феномена или преходящих симптомов выпадения, возникновения боли, онемения и слабости в ногах при ходьбе, обусловленное преходящей ишемией структур позвоночного канала вследствие ангиоспазма, венозной и ликворной гипертензии. Наблюдалось расширение зоны иррадиации боли и

парестезий с захватом зон нескольких ко-решков. Боль приобретала вегетативный от-тенок со жжением, ощущением распирания на фоне преходящих нарушений чувстви-тельности, в виде онемения, зябкости, чувства ватности и усталости, тяжести, под-гибания ног в коленных и голеностопных суставах и т. д. При прекращении движения или принятии удобной, облегчающей позы эти явления немного уменьшались, но не проходили полностью.

НПХ как самый ранний симптомоком-плекс заболевания была отмечена у 111 (81,02 %) пациентов I группы и у 138 (76,66 %) пациентов II группы и в нашем ис-следовании была разделена по клинико-топографическому признаку на каудоген-ную и радикулогенную хромоту. Практиче-ски у всех исследуемых больных субъектив-ным признаком НПХ были слабость и чувст-во тяжести в нижних конечностях/конеч-ности, боли, парестезии в одной или обеих ногах, проходящих после относительно кратковременного отдыха. Наиболее часто встречающейся формой НПХ была каудоген-ная перемежающаяся хромота — у 64,86 % больных I группы и у 70,29 % больных II группы; радикулогенная хромота была отмечена у 35,14 и 29,71 % пациентов со-ответственно. Наиболее часто каудогенная хромота встречалась в группе больных с комбинированным стенозом позвоночного канала — у 36,93 и 40,58 % пациентов IC и IC групп соответственно.

Частота встречаемости НПХ в зависи-мости от подгруппы пациентов с ПСС пред-ставлена в табл. 2.

Таблица 2. Представленность клаудикации в зависимости от подгруппы пациентов

Вид НПХ	I группа (n=137)			II группа (n=180)		
	IA (n=49)	IB (n=30)	IC (n=58)	IIA (n=45)	IIВ (n=43)	IIС (n=62)
Каудогенная	31		41	31		36
Радикулогенная	10	18	11	8	22	11

При проведении ЭМГ были выявлены фибрилляции на нижних конечностях у 43,54 % больных I группы и у 54,64 % па-циентов II группы. На наш взгляд, этот факт дает основание считать наличие фиб-рилляций субклиническим признаком на-рушения электрогенеза у неврологически бессимптомных больных.

Кроме того, у 42,27 % больных II груп-пы с выраженной и резко выраженной НПХ отсутствие Н-рефлекса на голени и сниже-

ние латентности перонеальной F-волны кор-релировали со степенью сужения позвоноч-ного канала на уровне LV-SI. Поэтому мы считаем, что отсутствие Н-рефлекса на голени и снижение латентности перонеальной F-волны можно считать субклиническим признаком нарушения биоэлектрической активности у больных с ПСС.

Результаты исследования Н-рефлекса у больных с синдромом НПХ во II группе пациентов свидетельствуют о возможности учета данного показателя как раннего признака нервно-мышечного дефицита у больных ПСС (у 24,74 % пациентов). Дан-ный факт подтверждает наше предполо-жение о том, что у неврологически бессимп-томных больных имеются субклинические признаки нарушения нервно-мышечной передачи. Степень НПХ у этой группы пациентов не коррелировала со степенью ЭМГ изменений.

Выводы

1. Наиболее значимыми ранними кли-ническими симптомами поясничного спи-нального стеноза являются нейрогенная перемежающаяся хромота разной степени выраженности, крампи и алгический син-дром в поясничной области с иррадиацией в нижнюю конечность(и). Прогрессивно-ремиттирующее течение заболевания — наименее благоприятно.

2. Наличие фибрилляций на нижних ко-нечностях, отсутствие Н-рефлекса на го-лени и снижение латентности перонеальной F-волны можно считать субклиническими признаками нарушения биоэлектрической

активности у больных с поясничным спи-нальным стенозом.

Для раскрытия механизма формирова-ния клинических проявлений поясничного спинального стеноза и своевременного пато-генетического лечения необходимо учиты-вать признаки ранней манифестации пояс-ничного спинального стеноза, сопоставле-ние этих данных с данными визуализа-ционных исследований поясничного отдела позвоночника.

Список литературы

1. *Продан А. И.* Дегенеративные заболевания позвоночника / А. И. Продан, В. А. Радченко, Н. А. Корж. — Харьков : Контраст, 2007. — 272 с.
2. *Продан А. И.* Стеноз поясничного отдела позвоночного канала : автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук : спец. 14.01.21 «Травматология и ортопедия» / А. И. Продан. — Харьков, 1994. — 40 с.
3. Структурно-функциональные нарушения при дистрофически-деструктивных заболеваниях позвоночника у людей старшего возраста / В. А. Радченко, А. И. Продан, В. А. Куценко [и др.] // Ортопедическая травматология. — 2003. — № 3. — С. 12–16.
4. *Смирнов А. Ю.* Клиника, диагностика и хирургическое лечение стеноза позвоночного канала на поясничном уровне : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.21 «Травматология и ортопедия» / А. Ю. Смирнов. — М., 2001. — 21 с.
5. *Хвисюк Н. И.* Некоторые формы стеноза поясничного отдела позвоночного канала // Заболевания и повреждения позвоночника / Н. И. Хвисюк, А. И. Продан, В. В. Фендриков. — Саратов, 1978. — С. 19–23.
6. *Ng L.* Outcomes of prospective cohort study on peri-radicular infiltration for radicular pain in patients with lumbar disc herniation and spinal stenosis / L. Ng, P. Sell // Eur. Spine J. — 2004. — V. 13. — P. 325–329.
7. *Tafazal S. I.* Randomised placebo-controlled trial on the effectiveness of nasal salmon calcitonin in the treatment of lumbar spine stenosis / S. I. Tafazal, L. Ng, P. Sell // Eur. Spine J. — 2007. — V. 16, № 2. — P. 207–212.

І.Ф. Федотова**РАННЯ ДІАГНОСТИКА ПОПЕРЕКОВОГО СПІНАЛЬНОГО СТЕНОЗУ**

У групі з 317 пацієнтів з поперековим спінальним стенозом були проаналізовані ранні клінічні і міографічні ознаки захворювання. Визначено найбільш значущі ранні клінічні й електроміографічні показники поперекового спінального стенозу: нейрогенна переміжна кульгавість різного ступеня вираженості, крампі і алгічний синдром у поперековій ділянці з іррадіацією в нижню кінцівку(і), наявність фібриляцій на нижніх кінцівках, відсутність Н-рефлексу на гомілці і зниження латентності перонеальної F-хвилі. Прогресивно-ремітуючий перебіг захворювання виявився найменш сприятливим.

Ключові слова: поперековий стеноз хребтового каналу, нейрогенна переміжна кульгавість, крампі, електроміографія.

I.F. Fedotova**EARLY DIAGNOSIS OF LUMBAR SPINAL STENOSIS**

In the group of 317 patients with lumbar spinal stenosis were analyzed early clinical and myographic signs of the disease. The most significant early clinical and electromyographic indicators of lumbar spinal stenosis are identified: different degrees of neurogenic intermittent claudication, crumpy and painful syndrome in the lumbar region with the irradiation in the lower limb(s), the presence of fibrillation on the lower limbs, absence of H-reflex of the legs, and reducing the latency of F-wave. Progressive-remittent clinical course of the disease was less favourable.

Key words: lumbar spinal stenosis, neurogenic intermittent claudication, crumpy, electromyography.

Поступила 22.04.11

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.314-002-08-74:615.46:541.64:546.16

Е.Н. Рябоконт, Т.В. Камина, А.В. Кирсанова
Харьковский национальный медицинский университет

МИКРОБНАЯ ФЛОРА ЗУБНОГО НАЛЕТА С ПОВЕРХНОСТИ ПЛОМБ, ВЫПОЛНЕННЫХ ИЗ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ КОМПОЗИТОВ И БЕЗ ФТОРА

Микробная флора зубного налета оказывает воздействие на состояние поверхности реставрированного зуба. Исследовано влияние фотоотверждаемых композитных пломбировочных материалов с фторсодержащим наполнителем и без него на состав и рост микроорганизмов на поверхности реставрации. По данным исследования установлено, что фторсодержащие композиты отвечают концепции профилактики осложнений кариеса и заболеваний пародонта, спровоцированных пломбировочным материалом.

Ключевые слова: *зубной налет, фторсодержащий наполнитель, фотоотверждаемые композитные пломбировочные материалы, профилактика.*

Метаболическая активность бактериальной и грибковой флоры в полости рта является одной из первоочередных причин развития рецидива кариеса зубов и воспалительных заболеваний пародонта. Микробная флора поверхности пломбы оказывает негативное воздействие на результат даже самого качественного стоматологического лечения [1–3].

Согласно современной «гипотезе экологии зубной бляшки» рекомендуется не ликвидировать зубную бляшку, а корректировать ее микробный состав [4]. Фотоотверждаемые композитные материалы (ФКМ) наиболее часто используются в современной стоматологии для восстановления зубов. Состав и изменение микробного пейзажа на поверхности выполненных реставраций из ФКМ с фторсодержащим наполнителем (ФН) и без него — безусловно, важный аспект в прогнозировании длительности служения реставрации.

Цель — определить в динамике и сравнить влияние ФКМ с ФН и без фтора на количественный и качественный состав микрофлоры на поверхности пломбы.

Объект и методы исследования. Изучены особенности микробного состава зубного

налета на поверхности пломб из ФКМ, устраняющих дефекты II класса по Блеку в постоянных зубах. Первую группу пломб из ФКМ с ФН: «Стомазит LC» (АО «Стома») и «Charisma» (Heraeus Kulzer) — сравнивали с аналогичными пломбами из ФКМ без ФН: «Latelux» (Стома-технология) и «XRVHerculite» (Kerr).

Исследование биоматериала проводили в соответствии с Приказом № 535 «Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Для идентификации выделенных микроорганизмов изучали их морфологические, культуральные и биохимические свойства по общепринятым методикам [5, 6].

Для исследования были отобраны пациенты с симметричными дефектами твердых тканей зуба, аналогичной классовой (по Блеку) принадлежности и аналогичным диагнозом. Затем дефекты твердых тканей зубов в одной полости рта с одной стороны пломбировали ФКМ без ФН, а с противоположной — ФКМ с ФН. Таким образом, пломбы из исследуемых материалов нахо-

дились в одинаковых условиях. В исследовании участвовало 14 пациентов в возрасте от 16 до 45 лет. Пациенты были информированы об условиях исследования и дали свое согласие на участие. Было выделено четыре группы. В первой группе проводили анализ микробной флоры соскоба с поверхности 14 пломб из ФКМ без ФН («Latelux» и «XRVHerculite») через 1 сутки после пломбирования. Во второй группе проводили анализ микробной флоры соскоба с тех же 14 пломб через 1 месяц после пломбирования. В третьей группе проводили анализ микробной флоры соскоба с 14 пломб из ФКМ с ФН («Стомазит LC», «Charisma») на следующий день после пломбирования. В четвертой группе проводили анализ микробной флоры соскоба с тех же 14 пломб через 1 месяц после пломбирования.

Пробы микробной флоры зубного налета взяты на следующий день и через 1 месяц после пломбирования, что совпадает с периодом стабилизации пломбы (окончание процессов отверждения, выхода свободного мономера, полимеризационной усадки, установления равновесных состояний водопоглощения и водорастворимости) [7]. Для микробиологических исследований использовали налет с поверхности пломбы. Пациент не проводил утреннюю чистку зубов натошак. Забор материала выполняли стерильным экскаватором в условиях тщательной изоляции от слюны. Материал сразу засеивали на питательные среды: 5 % кровяной агар, ЖСА, среду Эндо, среду Сабуро, 5 % сахарный бульон и на жидкие среды для анаэробов. Посевы инкубировали в термостате и эксикаторе по стандартным методикам до 10 дней при температуре 37 °С. При наличии роста проводили накопление и идентификацию с помощью микро-Ла-Тест (PLIVA — Lachema, Чешская Республика). Подсчет проводили в колониеобразующих единицах и методом серийных разведений в жидких питательных средах.

Результаты исследований. В результате бактериологического исследования *in vivo* материала зубного налета, взятого через 1 сутки и 1 месяц с 28 реставраций, произведенных 14 пациентам, выделено 160 штаммов микроорганизмов, из них 55,8 % облигатно-анаэробных и 44,2 % аэробных и факультативно-анаэробных. У каждого пациента выделялись ассоциации различных видов бактерий (в среднем 3–4 вида). Налет с поверхности исследуемых пломб с ФН и без него забирали в одной полости рта. В исследовании

были использованы восстановленные моляры с идентичным диагнозом и аналогичным расположением.

Видовой состав клинических штаммов облигатно-анаэробных и микроаэрофильных бактерий, выделенных с поверхности пломб, следующий:

Микроорганизм	Частота, %
<i>Corynebacterium</i>	5,0
<i>E. coli</i>	1,25
<i>Neisseria</i>	6,9
<i>Micrococcus</i>	3,1
<i>Peptostreptococcus</i>	29,3
<i>St. epidermidis</i>	11,9
<i>Bifidobacterium</i>	4,0
<i>Lactobacterium</i>	22,5
<i>Str. haemolytic</i>	1,9
<i>Str. faecalis</i>	2,5
<i>Str. sanguis</i>	3,1
<i>Str. salivarius</i>	3,1
<i>Str. mutans</i>	5,0

По частоте встречаемости доминировали микроорганизмы типа *Peptostreptococcus*. Всего они выявлены в 47 (29,3 %) посевах обследования пломб, практически у каждого пациента. На втором месте *Lactobacterium*, который высеван в 36 (22,5 %) случаях. Среди микроаэрофильных видов доминировали *St. epidermidis*. Они выявлены в 19 (11,9 %) случаях обследования пломб. Достаточно высокая была частота выделения микроаэрофила *Neisseria* — в 11 (6,9 %) случаях.

Совокупность обнаружения штаммов стрептококковой флоры составляет 15,6 %, из них из *Str. sanguis* — 3,1 %, *Str. mutans* — 5 %, *Str. salivarius* — 3,1 %, *Str. haemolytic* — 1,9 % и *Str. faecalis* — 2,5 %.

Частота выделения факультативно-анаэробных видов *Micrococcus* — 5 (3,1 %) случаев, *Corynebacterium* выявлена в 8 (5 %) посевах. Как известно, эти микроорганизмы относятся к основным стабилизирующим видам микробиоценоза полости рта. *Bifidobacterium* были обнаружены в 7 (4 %) посевах.

Представители кишечной микрофлоры высевались с такой частотой: в 2 (1,25 %) случаях — *E. coli*, в 4 (2,5 %) случаях — *Str. faecalis*.

Следует отметить, что полученные нами результаты соответствуют данным ВОЗ о ведущей роли в развитии кариеса твердых тканей зуба и воспалительного процесса при заболеваниях десен таких групп облигатно-

анаэробных бактерий, как *Peptostreptococcus*, некоторых *Streptococcus* и *Lactobacterium*. В биотопе полости рта роль группы *Neisseria* достоверно не ясна.

Налет, который скапливается на пломбе, содержит микроорганизмы, жизнедеятельность которых может оказывать влияние на развитие вторичного кариозного процесса на соединении эмаль–пломба и биоповреждение самой пломбы. При постановке пломб в полостях II–V классов по Блеку увеличение образования зубного налета приводит к воспалению десневого края — гингивиту и является одной из причин возникновения заболеваний пародонта. В связи с этим актуально определение обсемененности микроорганизмами поверхности пломбы и изучение динамики формирования зубного налета прицельно при пломбировании ФКМ с ФН и без ФН.

Установлено, что общая бактериальная обсемененность материала зубной бляшки была значительной при использовании ФКМ без ФН, причем эта разница более очевидна через 1 месяц после реставрации.

Наибольшее число видов бактерий приходилось на пломбы без ФН, прослужившие в течение месяца: в среднем 3,21 вида на одну пломбу. Наименьшее число видов приходилось на пломбы с ФН через сутки после реставрации: в среднем 2,64 вида на одну пломбу (рис. 1).

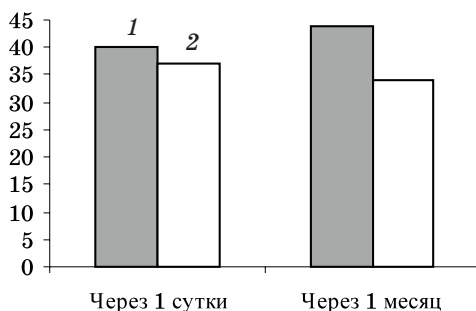


Рис. 1. Бактериальная обсемененность ФКМ без ФН (1) и с ФН (2)

При анализе частоты встречаемости штаммов на следующие сутки после пломбирования на пломбах из ФКМ с ФН и без ФН установлено, что доминировали анаэробные виды микроорганизмов. *Peptostreptococcus* встречались в порядке 71,4 % случаев реставраций ФКМ без ФН и в 78,6 % случаев при реставрации материалом с фтором. Немного ниже (64,3 % у безфтористых и 57,1 % у ФКМ с ФН) была обсемененность *Lactobacterium*. *Bifidobacterium* обнаруже-

ны у 21,4 % пациентов с ФКМ без ФН и у 14,3 % пациентов с фторсодержащими реставрациями. Микроаэрофильная стрептококковая флора была на уровне 7 % при использовании обоих видов материала, *Str. mutans* — 7 % и *Str. faecalis* обнаружен в 21 % случаев только при использовании ФКМ без ФН. Обсемененность аэробными видами была следующей: *Corynebacteria* у обоих видов материала выделены в 14 % случаев, уровень *Neisseria* немного выше был у ФКМ без ФН — 21,4 %, чем у ФКМ с ФН — 14,3 %, *St. epidermidis* лидировал на фторсодержащих пломбах (42,9 %) и составил 28,6 % на безфтористых пломбах. *Micrococcus* обнаружен в 14 % случаев на пломбах из ФКМ с ФН. *E. coli* найдена у 14,3 % пациентов на пломбах из композита без фтора. При сравнении количественной обсемененности достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$), однако можно говорить о тенденции более обильного обсеменения пломб ФКМ без ФН.

Анализ частоты встречаемости штаммов различных видов бактерий на пломбах из ФКМ с ФН и без ФН через месяц после постановки пломбы показывает, что по-прежнему доминируют анаэробные виды микроорганизмов. Обсемененность *Peptostreptococcus* увеличилась до 92,2 % случаев реставраций обоих видов пломбировочных материалов. Повысилась до 71,4 % у безфтористых и до 64,3 % у фторсодержащих пломб обсемененность *Lactobacterium*. *Bifidobacterium* в зубном налете на поверхности пломб обнаружены в 7,1 % случаев при использовании обоих видов композита. Среди микроаэрофильной стрептококковой флоры высеян *Str. sanguis* 14,3 % у ФКМ без ФН и 7,1 % у ФКМ с ФН. Обратное соотношение мы наблюдаем в отношении *Str. salivarius* — 7,1 % у ФКМ без ФН и 14,3 % ФКМ с ФН. *Str. mutans* мы обнаружили на пломбах из материалов обеих групп: 28,6 % у безфтористого композитного материала и 21,4 % — у фторсодержащего. *Str. faecalis* обнаружен по-прежнему только на пломбах без ФН (в 7,1 % случаев). Аэробные виды высевались с такой частотой: *Corynebacteria* у обоих видов материала — по-прежнему в 14,3 % случаев, уровень *Neisseria* немного повысился у ФКМ без ФН (28,6 %), а у ФКМ с ФН остался на прежнем уровне (14,3 %). Высеваемость *St. epidermidis* гораздо понизилась на ФКМ с ФН (21,4 %) и возросла на ФКМ без ФН (42,9 %). *Micrococcus* обнаружен в 14 % случаев на пломбе из ФКМ с ФН

и зафиксирован на композите без ФН в 7,1%. *E. coli* не найдена в посевах микрофлоры зубного налета с поверхности пломб. Количественная обсемененность *Lactobacterium* поверхности пломб ФКМ без ФН была достоверно больше ($p=0,02$), чем у ФКМ с ФН, эта же тенденция наблюдается и по ряду других микроорганизмов, хотя достоверных различий не выявлено ($p>0,05$).

Показательными являются результаты, отражающие разницу высеваемости микрофлоры с поверхности реставрации, на 1-й и 30-й дни после постановки пломб (рис. 2).

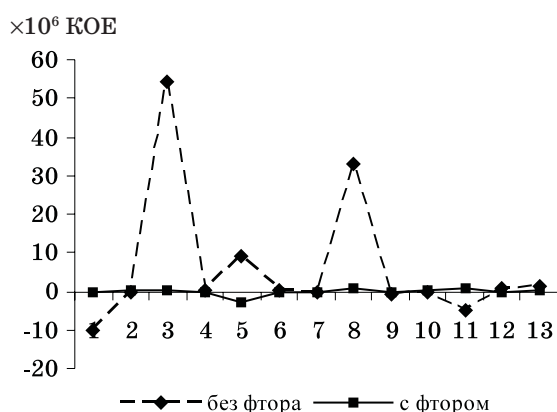


Рис. 2. Разность суммарных значений КОЕ (30-1-й дни): 1 — *Corynebacteria*; 2 — *E. coli*; 3 — *Neisseria*; 4 — *Micrococcus*; 5 — *Peptostreptococcus*; 6 — *St. epidermidis*; 7 — *Bifidobacterium*; 8 — *Lactobacterium*; 9 — *Str. haemolytic*; 10 — *Str. faecalis*; 11 — *Str. sanguis*; 12 — *Str. salevarius*; 13 — *Str. mutans*

На пломбах из ФКМ без ФН мы наблюдали снижение обсемененности основных стабилизирующих видов (*S. sanguis* и *Corynebacterium*) микробиоценоза полости рта, а у ФКМ с ФН отмечается стабильность обсемененности данными микроорганизмами и увеличение обсемененности *Neisseria*, *Peptostreptococcus* и *Lactobacterium* на пломбах без ФН на фоне стабильного уровня обсемененности пломб с ФН.

Список литературы

1. Профилактика кариеса : метод. пособие / [под ред. С. Д. Арутюнова, М. В. Кузмичевской]. — М., 2003. — 32 с.
2. Ушаков Р. В. Микрофлора полости рта и ее значение в развитии стоматологических заболеваний / Р. В. Ушаков, В. Н. Царев // Стоматология для всех. — 1998. — № 3. — С. 22–24.
3. Клінічна мікробіологія : метод. посібник / [під ред. В. В. Данилейченко]. — Львів, 1996. — 26 с.
4. Левицкий А. П. Физиологическая микробная система полости рта / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. — 2007. — № 1. — С. 6–11.
5. Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений : приказ МЗ СССР от 22 апреля 1985 г. № 535. — М. : МЗ СССР, 1985. — 126 с.

Выводы

1. Исследованием *in vivo* определено достоверно более низкое обсеменение *Lactobacterium* ($p=0,02$) поверхности пломбы фотоотверждаемых композитных материалов с фторсодержащим наполнителем через месяц после реставрации, чем без фторсодержащего наполнителя. Небольшое количество выборки не позволяет установить достоверность, но мы отмечаем тенденцию снижения обсемененности другими видами микроорганизмов поверхности фторсодержащей пломбы в полости рта пациентов. При этом *E. coli* и *Str. faecalis* собраны только с поверхности реставраций из фотоотверждаемых композитных материалов без фторсодержащего наполнителя. В этом случае фторсодержащие наполнители фотоотверждаемых композитных материалов дополнили антагонизм, свойственный постоянной микрофлоре по отношению к патогенным и условно-патогенным микробам [7].

2. Фотоотверждаемые композитные материалы оказывают слабое ингибирующее влияние на рост микроорганизмов, не способствуют адгезии микроорганизмов к поверхности пломбировочного материала. При этом более выраженное подавление адгезии микроорганизмов к поверхности пломбы мы наблюдали у фотоотверждаемых композитных материалов с фторсодержащим наполнителем. На поверхности фторсодержащей композитной пломбы состав микрофлоры зубного налета стабилен, при этом на пломбах без фтора наблюдается изменение уровня обсемененности пломбы, накопление патогенных видов бактерий. Выявленные качества позволяют рассматривать фотоотверждаемые композитные материалы с фторсодержащим наполнителем как наиболее перспективные пломбировочные материалы, обладающие определенной стойкостью к колонизации вирулентных видов бактерий полости рта.

6. Биргер М. О. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / М. О. Биргер. — М. : Медицина, 1967. — С. 189–195.

7. Поюрковская И. Я. Сравнительная оценка *in vitro* показателей цвета и цветостабильности композитных и стеклоиономерных материалов для эстетического восстановления зубов / И. Я. Поюрковская, И. М. Макеева, Е. А. Емиленко // Стоматология. — 2002. — № 2. — С. 4–7.

Є.М. Рябоконт, Т.В. Каміна, О.В. Кірсанова

МІКРОБНА ФЛОРА ЗУБНОГО НАЛЬОТУ З ПОВЕРХНІ ПЛОМБ, ЗРОБЛЕНИХ З ФТОРВМІСНИХ КОМПОЗИТІВ ТА БЕЗ ФТОРУ

Мікробна флора зубного нальоту впливає на стан поверхні реставрованого зуба. Досліджено вплив фотоотверджувальних композитних пломбувальних матеріалів з фторвмісним наповнювачем та без нього на стан та зростання мікроорганізмів поверхні реставрації. За даними дослідження встановлено, що фторвмісні композити відповідають концепції профілактики ускладнення карієсу та захворювань пародонта, спровокованих пломбувальними матеріалами.

Ключові слова: зубний наліт, фторвмісний наповнювач, фотоотверджувальні композитні пломбувальні матеріали, профілактика.

E.N. Ryabokon, T.V. Kamina, A.V. Kirsanova

MICROBIAL FLORA OF DENTAL DEPOSIT FROM THE SURFACE OF FILLINGS MADE FROM FLUORINE-CONTAINING COMPOSITES AND WITHOUT FLUORIDE

Microbial flora of dental deposit has an impact on the state of the surface of the restored tooth. The influence of the photocurable composite filling materials with fluorine-containing filler and without the composition and the growth of microorganisms on the surface of the restoration. It is determined on study findings, that fluoride composites meet the concept of prevention of complications of caries and periodontal disease, triggered by a filling material.

Key words: dental deposit, tooth plaque, fluorinated filler, photopolymerized composite filling materials, prophylaxis.

Поступила 16.03.11

ГІГІЕНА

УДК 613.644:616-074

*В.А. Коробчанский, И.В. Новикова, О.И. Герасименко**Харьковский национальный медицинский университет***БИОХИМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДОНОЗОЛОГИЧЕСКОЙ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЛОКАЛЬНОЙ ВИБРАЦИИ**

Проанализированы изменения биохимических показателей крови рабочих, условия труда которых связаны с воздействием локальной вибрации. Выявлены показатели обмена в соединительной ткани, которые могут быть использованы в качестве биохимических критериев донозологической и ранней диагностики вибрационной болезни, а именно: свободный и пептидно-связанный оксипролин, гликозаминогликаны, антитела к атипичным коллагенам (IgG).

Ключевые слова: вибрационная болезнь, донозологическая и ранняя диагностика, биохимические показатели.

Вибрационная болезнь — профессиональное заболевание, отличающееся полиморфностью клинической симптоматики и особенностью течения. Продолжительному воздействию локальной вибрации могут подвергаться работающие с ручным механизированным инструментом ударного или вращательного действия. Вибрационная болезнь в настоящее время занимает лидирующее положение среди отдельных нозологических форм профессиональных хронических заболеваний. В основе развития данной патологии лежат сложные механизмы нейрогуморальных и нервно-рефлекторных расстройств [1, 2]. Доказано, что вибрация оказывает общебиологическое действие на любые клетки, ткани и органы, вызывая сложные нарушения во всех системах регуляции. Являясь сильным раздражителем, она воспринимается, по-видимому, особыми нервными окончаниями-рецепторами вибрационной чувствительности. Вибрация, вызывая различной степени выраженности биологические эффекты в состоянии рецепторных аппаратов почти всех тканей, а также периферических нервов, может рассматриваться как специфический раздражитель вибрационного анализатора [3]. Па-

раллельно с прогрессирующим снижением вибрационного восприятия при вибрационной болезни нарушается болевая, тактильная и температурная чувствительность. Диагностика вибрационной болезни до настоящего времени во многом базируется на методиках, основанных на субъективном восприятии самого больного, поэтому при диагностике вибрационной болезни помимо выяснения анамнеза, санитарно-гигиенической характеристики условий труда необходимо тщательное объективное обследование больного с использованием клинко-физиологических методов [4]. Это особенно важно как при выявлении самых ранних стадий заболевания, функционально компенсированных, «абортных» форм, так и для выяснения функциональных возможностей организма.

В последние годы появляются данные о важной роли иммунной системы в патогенезе возникновения и развития профессиональной патологии, в том числе и от воздействия вибрации. Микротравмы тканей, дистрофические и дегенеративные процессы могут изменять структуру клеток, придавая им антигенные свойства. У больных вибрационной болезнью обнаружены анти-

© В.А. Коробчанский, И.В. Новикова, О.И. Герасименко, 2011

тела к антигенам периферических нервов и сосудов, выявлены изменения в клеточном и гуморальном иммунитете [5, 6]. Однако работы по определению значимости иммунологических показателей в диагностике вибрационной болезни пока еще немногочисленны и зачастую основаны на противоречивых данных. В связи с этим весьма важным представляется обоснование иммунологических критериев степени выраженности вибрационной болезни и разработка лабораторных показателей воздействия локальной вибрации на разных этапах развития патологического процесса в зависимости от индивидуальных особенностей работающих.

В связи с изложенным целью работы была определена характеристика особенностей при воздействии функционирования иммунной системы рабочих виброопасных профессий, подверженных действию локальной вибрации.

Материал и методы. Под непосредственным наблюдением находились 100 пациентов клиники профессиональных заболеваний НИИ гигиены труда и профессиональных заболеваний ХНМУ. По условиям исследования в число обследованных входили представители распространенных и типовых профессий машиностроительной промышленности: котельщик, судостроитель, слесарь механосборочных работ (СМСР), формовщик, обрубщик, труд которых непосредственно связан с действием на организм такого распространенного профессионально-производственного фактора риска, как локальная вибрация.

Сравнительный анализ совокупности полученных материалов проводили исходя из ряда принципиальных расхождений, которые (согласно рабочей гипотезе исследования) достоверно могут влиять на степень проявления патологического процесса — от донозологических признаков до I и II степеней тяжести заболевания, а также сопровождать резидуальные явления и явление вегетососудистой полинейропатии (ВСП). К подобным признакам были отнесены: возраст, стаж работы в виброопасной профессии, профессиональная принадлежность (профессия), степень тяжести заболевания.

По признаку возраста были сформированы следующие группы: до 40 полных лет, 41–50 полных лет, 51 полный год и более.

По признаку стажа работы в виброопасной профессии обследованные были разделены на следующие группы: до 15 полных

лет работы, от 6 до 20 полных лет стажа, 21 полный год стажа и более.

По степени тяжести заболевания, исходя из остаточного клинического диагноза, поставленного на ВЭЖ, пациенты клиники были разделены на следующие группы: здоров, наличие ВСП, I–II степень вибрационной болезни, II степень вибрационной болезни, резидуальные явления вибрационной болезни.

По профессиональной принадлежности выделялись следующие группы: котельщик, судостроитель, СМСР, формовщик, обрубщик.

Гликозамингликасульфаты (ГАГС) исследовали в сыворотке крови путем осаждения этих соединений резохиноном с последующим измерением степени помутнения пробы. По условиям методики определяют 3 фракции ГАГС [7].

Свободный и связанный оксипролин определяли в сыворотке крови по методу А.А. Крель и А.Н. Фурцевой в модификации Л.А. Утевской [8]. В основе метода лежит реакция конденсации продукта окисления оксипролина с парадиметиламинобензальдегидом, в результате чего образуется окрашенный продукт с максимумом абсорбции при 555 нм. Окисление оксипролина осуществляется хлорамином В в буферной смеси при pH=6. Излишек окислителя после проведения цветной реакции разрушается впоследствии при подкислении среды хлорной кислотой.

Результаты и их обсуждение. Оценив показатели обменных процессов в соединительной ткани у рабочих, подверженных воздействию локальной вибрации, мы установили достоверное повышение ($p < 0,001$) содержания пептидно-связанного оксипролина и гликозаминогликанов в крови рабочих основной группы по сравнению с показателями контрольной группы (табл. 1). Некоторое превышение содержания свободного оксипролина и антител к атипичным коллагенам в группе рабочих виброопасных профессий не носило достоверный характер. При изучении содержания отдельных фракций гликозаминогликанов было выявлено относительное повышение содержания ГАГС первой и второй фракций в крови рабочих основной группы и, соответственно, снижение содержания ГАГС третьей фракции.

В целях более детального изучения динамики биохимических показателей проводили анализ их содержания в крови в зави-

Таблица 1. Показатели обменных процессов в соединительной ткани рабочих виброопасных профессий ($M \pm m$)

Показатель	Группы		p
	основная	контрольная	
Оксипролин свободный, мкмоль/л	16,71±2,23	12,80±0,68	>0,01
Оксипролин пептидно-связанный, мкмоль/л	13,94±0,78	9,06±0,56	<0,001
ГАГС, г/л	0,13±0,01	0,10±0,01	<0,01
Первая фракция ГАГС, %	45,00±1,47	47,40±1,04	>0,1
Вторая фракция ГАГС, %	28,67±3,99	30,60±0,91	>0,1
Третья фракция ГАГС, %	26,33±1,90	22,00±0,91	>0,05
Антитела к атипичным коллагенам (IgG), мг/мл	2,78±1,90	0,70±0,35	>0,1

симости от возраста рабочих. Было сформировано две возрастные группы: рабочие 40–49 лет и рабочие возрастом 50 лет и старше. Как видно из данных табл. 2, достоверное превышение содержания пептидно-связанного оксипролина было характерно для обеих возрастных групп рабочих виброопасных профессий. Общее содержание ГАГС имело тенденцию к повышению, однако достоверные различия были выявлены только в младшей из указанных возрастных групп. Выявленное повышение антител к атипичным коллагенам в обеих возрастных группах также характеризовалось низкой степенью достоверности.

группах, однако различия высокой степени достоверности ($p < 0,001$) отмечены по содержанию пептидно-связанного оксипролина у рабочих со стажем работы свыше 16 лет (табл. 3). В первой группе (стаж работы до 15 лет) содержание ГАГС за счет первой и второй фракций было достоверно выше, чем в контрольной группе. Кроме того, отмечено повышение всех изученных показателей в группе рабочих, имеющих стаж работы до 15 лет, и затем снижение их в группах с длительным периодом занятости на виброопасных производствах.

При изучении направленности метаболизма в соединительной ткани в зависи-

Таблица 2. Характеристика показателей обменных процессов в соединительной ткани рабочих виброопасных профессий в зависимости от возраста ($M \pm m$)

Показатель	Группа сравнения	Возрастная группа, лет				p_1/p_2
		40–49	p_1/p	50 и более	p_2/p	
Оксипролин свободный, мкмоль/л	12,80±0,68	19,92±6,46	>0,1	15,58±1,98	>0,1	>0,05
Оксипролин пептидно-связанный, мкмоль/л	9,06±0,56	15,28±2,19	>0,01	13,42±0,71	<0,001	>0,05
ГАГС, г/л	0,10±0,01	0,14±0,03	>0,1	0,12±0,01	>0,1	>0,05
Первая фракция ГАГС, %	47,40±1,04	51,80±3,38	>0,01	42,38±2,90	>0,1	>0,05
Вторая фракция ГАГС, %	30,60±0,91	25,40±2,71	>0,05	29,92±2,46	>0,1	>0,05
Третья фракция ГАГС, %	22,00±0,91	22,80±2,06	>0,1	27,69±2,44	>0,05	>0,05
Антитела к атипичным коллагенам (IgG), мг/мл	0,70±0,35	2,40±1,94	>0,1	2,92±1,05	>0,1	>0,05

Интерес представляло также изменение биохимических показателей в связи с продолжительностью воздействия локальной вибрации на организм работающих. В целях изучения динамики показателей в зависимости от стажа работы было сформировано три группы обследуемых: с рабочим стажем до 15 лет, 16–20 лет и свыше 20 лет соответственно. Повышение содержания изученных показателей имело место во всех

мости от специальности было выявлено достоверное повышение содержания пептидно-связанного оксипролина у рабочих всех изученных профессий, а также значительное снижение уровня ГАГС (по всем трем фракциям) в группе обрубщиков (табл. 4). Выявленное повышение содержания антител к атипичным коллагенам у рабочих всех изученных специальностей характеризовалось низким уровнем достоверности.

Таблица 3. Характеристика показателей обменных процессов в соединительной ткани рабочих виброопасных профессий в зависимости от стажа работы ($M \pm m$)

Показатель	Группа сравнения	Стаж работы					
		до 10–15 лет	p_1/p	16–20 лет	p_2/p	21 год и более	p_3/p
Оксипролин свободный, мкмоль/л	12,80±0,58	23,8±10,9	>0,1	13,80±2,02	>0,1	16,13±2,29	>0,1
Оксипролин пептидно-связанный, мкмоль/л	9,06±0,56	15,60±3,97	>0,1	15,93±0,90	<0,001	12,91±0,71	>0,001
ГАГС, г/л	0,10±0,01	0,18±0,03	>0,01	0,09±0,02	>0,1	0,13±0,01	>0,1
Первая фракция ГАГС, %	47,40±1,04	56,00±3,06	>0,01	46,67±1,67	>0,1	41,91±3,44	>0,1
Вторая фракция ГАГС, %	30,60±0,91	22,00±3,06	>0,01	25,33±5,17	>0,1	31,36±2,52	>0,1
Третья фракция ГАГС, %	22,00±0,91	22,00±1,15	>0,1	28,00±3,51	>0,1	26,73±2,92	>0,1
Антитела к атипичным коллагенам (IgG), мг/мл	0,70±0,35	4,00±3,06	>0,1	4,00±2,31	>0,1	2,30±1,13	>0,1

Таблица 4. Характеристика показателей обменных процессов в соединительной ткани

Показатель	Группа сравнения	Тяжесть	
		2-я степень	p_1/p
Оксипролин свободный, мкмоль/л	12,80±0,68	30,72±4,05	>0,001
Оксипролин пептидно-связанный, мкмоль/л	9,06±0,56	14,19±1,31	>0,001
ГАГС, г/л	0,10±0,01	0,15±0,02	>0,01
Первая фракция ГАГС, %	47,40±1,04	45,78±4,62	>0,1
Вторая фракция ГАГС, %	30,60±0,91	26,56±2,89	>0,1
Третья фракция ГАГС, %	22,00±0,91	27,67±2,92	>0,05
Антитела к атипичным коллагенам (IgG), мг/мл	0,70±0,35	4,22±1,42	>0,01

Таблица 5. Характеристика показателей обменных процессов в соединительной ткани рабочих виброопасных профессий в зависимости от профессиональной принадлежности ($M \pm m$)

Показатель	Группа сравнения	Профессии					
		котельщик	p_1/p	СМСП	p_2/p	обрубщик	p_3/p
Оксипролин свободный, мкмоль/л	12,80±0,68	14,20±5,00	>0,1	12,93±0,22	>0,1	11,19±3,21	>0,1
Оксипролин пептидно-связанный, мкмоль/л	9,06±0,56	10,65±0,15	>0,01	13,35±1,17	>0,001	3,58±1,03	>0,001
ГАГС, г/л	0,10±0,01	0,12±0,04	>0,1	0,16±0,03	>0,05	0,04±0,01	>0,001
Первая фракция ГАГС, %	47,40±1,04	35,00±5,00	>0,05	41,50±6,99	>0,1	8,95±2,58	>0,001
Вторая фракция ГАГС, %	30,60±0,91	37,50±2,50	>0,01	27,50±3,80	>0,1	8,54±2,47	>0,001
Третья фракция ГАГС, %	22,00±0,91	27,50±7,50	>0,1	31,00±4,22	>0,05	7,57±2,21	>0,001
Антитела к атипичным коллагенам (IgG), мг/мл	0,70±0,35	6,00±6,00	>0,1	3,00±2,38	>0,1	2,72±0,79	>0,1

Кроме того, изучали динамику биохимических показателей в зависимости от степени выраженности вибрационной болезни. В первую очередь сдвиг метаболизма реализовался за счет повышения уровня пептидно-связанного оксипролина, на второй стадии вибрационной болезни выявлено повышение содержания всех изученных биохимических показателей (табл. 5). Стадия ВСП также характеризовалась достоверным повышением уровня оксипролина (как свободного, так и пептидно-связанного) и ГАГС (в основном за счет гликозаминогликанов третьей фракции). На стадии резидуальных явлений достоверно повышенными были уровни пептидно-связанного оксипролина и гликозаминогликанов.

Выводы

У рабочих виброопасных профессий, чьи условия труда связаны с воздействием локальной вибрации, сдвиги метаболизма

У пациентов с выраженной соединительнотканной дисплазией увеличение свободного оксипролина свидетельствует о нарушении динамического равновесия между деструкцией и биосинтезом коллагена в сторону относительного превалирования процессов его дегградации и в целом о снижении скорости биологического оборота данного белка. Увеличение содержания гликозаминогликанов, входящих в состав соединительной ткани и образующих вместе с коллагеном и эластином основное ее вещество — соединительнотканый матрикс, также свидетельствует о проходящих под воздействием локальной вибрации деструктивных процессах. Также при высокой степени развития вибрационной болезни проявляется иммунный ответ в виде повышения содержания антител к атипичным коллагенам, что позволяет предположить возможное участие на определенном этапе развития вибрационной патологии аутоиммунных ре-

рабочих виброопасных профессий в зависимости от степени тяжести заболевания (M±m)

заболевания

1-2-я степень	p ₂ /p	ВСП	p ₃ /p	резидуальные явления	p ₄ /p
13,41±1,05	>0,1	10,00±0,00	>0,001	12,60±0,00	>0,1
13,79±1,21	>0,001	14,20±0,00	<0,001	12,50±0,00	<0,001
0,10±0,01	>0,1	0,05±0,00	<0,001	0,16±0,00	<0,001
44,14±2,74	>0,1	45,00±3,70	>0,1	44,00±0,00	>0,1
30,71±3,39	>0,1	30,00±3,40	>0,1	32,00±0,00	>0,1
25,14±3,28	>0,1	35,00±3,05	>0,100	24,00±0,00	>0,1
1,71±1,19	>0,1	0,00±0,00	>0,1	0,00±0,00	—

соединительной ткани в первую очередь характеризуются повышением содержания свободного и в большей степени пептидно-связанного оксипролина и гликозаминогликансульфатов. Как известно, количество свободного оксипролина в крови отражает распад коллагена, а увеличение содержания связанного оксипролина — одновременное ускорение распада и биосинтеза коллагена.

акций с их утяжеляющей ролью в течение заболевания. Таким образом, данные показатели могут служить достоверными диагностическими критериями в исследовании уровня развития вибрационной патологии, в том числе и на донозологическом этапе, что особенно важно для профилактики развития тяжелых степеней этого распространенного профессионального заболевания.

Список литературы

1. Артамонова В. Г. Профессиональные болезни / В. Г. Артамонова, Н. А. Мухин. — М. : Медицина, 2004. — 432 с.
2. Профессиональные заболевания : в 2 т. / [Измеров Н. Ф., Монаенкова А. М., Артамонова В. Г. и др.] / под ред. Н. Ф. Измерова. — М. : Медицина, 1996. — Т. 2. — 480 с.
3. Шустов В. Я. Профессиональные болезни / В. Я. Шустов, В. В. Королев, А. Г. Ольховская. — Саратов, 1991. — 205 с.
4. Дейнега В. Г. Професійні хвороби / В. Г. Дейнега. — К. : Вища школа, 1993. — 232 с.
5. Абраматец Е. А. Характеристика иммунологических показателей при вибрационной болезни различной степени выраженности / Е. А. Абраматец, О. Л. Лахман, Н. С. Давыдова. — Режим доступа : www.nsc.ru/ws/show_abstract.dhtml.ru.

6. Иммунологические изменения у пожилых высокостажированных рабочих виброопасных профессий / Н. Н. Васицкая, Д. В. Измайлов, А. В. Жестков, С. А. Бабанов // Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию Самарской областной больницы № 2. — Самара, 2002. — С. 138–139.

7. А. с. № 960626 СССР, МКИЗ G 09№ 23/28. Способ определения гексозаминогликансульфатов в сыворотке крови / М. Р. Штерн, О. П. Тимошенко, Ф. С. Леонтьева, Г. Ф. Ключева. — Заявка № 2998857/28-13; заявл. 23.10.80; опубл. 23.09.82, Бюл. № 35.

8. Крель А. А. Методы определения оксипролина в биологических жидкостях и их применение в клинической практике / А. А. Крель, Л. Н. Фурцева // Вопросы медицинской химии. — 1968. — Т. XIV, вып. 6. — С. 635–640.

V.O. Korobchanskiy, I.V. Novikova, O.I. Gerasymenko

БІОХІМІЧНІ КРИТЕРІЇ ДОНОЗОЛОГІЧНОЇ ТА РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ВІБРАЦІЙНОЇ ХВОРОБИ ПІД ВПЛИВОМ ЛОКАЛЬНОЇ ВІБРАЦІЇ

Проаналізовано зміни біохімічних показників крові робочих, умови праці яких пов'язані з впливом локальної вібрації. Виявлено показники обміну у сполучній тканині, які можуть бути використаними в якості біохімічних критеріїв донозологічної та ранньої діагностики вібраційної хвороби, а саме: вільний та пептидно-зв'язаний оксипролін, глікозаміноглікани, антитіла до атипичних колагенів (IgG).

Ключові слова: вібраційна хвороба, донозологічна та рання діагностика, біохімічні показники.

V.O. Korobchanskiy, I.V. Novikova, O.I. Gerasymenko

BIOCHEMICAL CRITERIA OF PRENOSOLOGIC AND EARLY DIAGNOSTICS OF VIBRATING ILLNESS UNDER INFLUENCE OF LOCAL VIBRATION

Metabolism of biochemical and immunological blood indicators of the workers which working conditions are connected with influence of local vibration were analysed. Metabolism of indicators in a connective tissue which can be used as biochemical criteria of prenosologic and early diagnostics of vibrating illness are revealed, namely: free and peptide-bonded oxyproline, glycosaminoglycans, antibodies to atypical collagens (IgG).

Key words: vibrating illness, prenosologic and early diagnostics, biochemical indicators.

Поступила 20.09.11

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

УДК 616.98:578.89]-084:004.4

Т.О. Чумаченко, О.С. Коваленко, Д.І. Чумаченко,
В.І. Макарова, Я.В. Акоюн*

Харківський національний медичний університет

**Національний аерокосмічний університет ім. М.Є. Жуковського
«Харківський авіаційний інститут»*

МОДЕЛЮВАННЯ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ В

Розглянуто можливість моделювання епідемічного процесу гепатиту В на основі дискретно-подійового підходу. Розроблено імітаційну модель у середовищі Delphi, яка дозволяє прогнозувати динаміку епідемічного процесу вірусного гепатиту В, визначати провідні фактори, які впливають на інтенсивність епідемічного процесу, та перевіряти ефективність профілактичних заходів.

Ключові слова: імітаційне моделювання, захворюваність, гострий гепатит В, хронічний гепатит В.

Широка розповсюдженість у світі вірусного гепатиту В (ГВ), тяжкий клінічний перебіг захворювання, висока частота хронізації інфекційного процесу, значна частка виникнення цирозу печінки та гепатокарциноми внаслідок захворювання на ГВ зумовлюють медико-соціальну значущість інфекції [1–4].

Епідемічний процес ГВ характеризується наявністю природних та штучних шляхів передачі вірусу, структура яких може змінюватись і впливати на проявлення епідемічного процесу. В останні десятиріччя в Україні для зниження захворюваності на ГВ застосовують вакцини проти цієї інфекції для імунізації новонароджених та осіб з груп ризику (медичних робітників та ін.) [5]. Оцінка провідних рушійних сил епідемічного процесу та прогнозування його динаміки дає можливість раціонально розподіляти ресурси для зниження захворюваності на ГВ та поліпшення епідемічної ситуації.

Отримання науково обґрунтованої прогнозної інформації про об'єкт прогнозування багато в чому визначається правильно підібраним методом [6]. Розроблено та описано більше ста методів науково-технічного прогнозування, що утруднює підбір най-

більш раціонального та оптимального методу, який може враховувати специфічні властивості об'єкту прогнозування і вимоги, які ставляться до методу з боку розробки прогнозу [6, 7].

Епідемічний процес є багатофакторним явищем із складними причинно-наслідковими зв'язками, які важко описати математично, тому що це явище містить багато невизначеностей, які мають випадковий характер. Вирішити цю проблему можна за допомогою імітаційного математичного моделювання. Модель — це об'єкт будь-якої природи, який створюється дослідником з метою отримання нових знань про об'єкт-оригінал і віддзеркалює тільки суттєві властивості оригінала [6]. Імітаційне математичне моделювання дозволяє розглядати велику кількість факторів, які впливають на епідемічний процес, дає можливість проводити експерименти з ними [6, 8, 9].

В останні десятиріччя було запропоновано декілька моделей розповсюдження ГВ [10–14]. Більшість з них описані із застосуванням множини диференціальних рівнянь з частинними похідними. Основним обмеженням цих моделей є те, що вони розглядають усе населення як однорідне, не вра-

© Т.О. Чумаченко, О.С. Коваленко, Д.І. Чумаченко та ін., 2011

ховують наявність вакцинації, або вважають, що вакцинація проводиться для всього населення. Такий підхід спричиняє виникнення помилок і впливає на якість управлінських рішень.

Метою роботи була розробка мульти-агентної моделі епідемічного процесу ГВ для прогнозування динаміки епідемічного процесу ГВ та визначення основних факторів, що впливають на захворюваність населення.

Матеріал і методи. В роботі використані офіційні дані про захворюваність на ГВ та щепленість проти ГВ у різних вікових, соціальних та професійних групах населення, власні дослідження стану специфічного імунітету проти ГВ, наукові дані про епідемічний та інфекційний процеси ГВ, демографічні дані про кількість різних вікових груп населення, які мешкають у м. Харкові, дані про об'єм медичної допомоги населенню з парентеральними втручаннями та ін.

Моделювання було здійснено у середовищі Delphi, застосований дискретно-подійний підхід.

Результати та їх обговорення. В основу імітаційного моделювання покладено опис правил розвитку поведінки агентів різних категорій, а також визначення їх взаємодії. Моделювання здійснюється на основі циклічного опитування агентів і визначення їх взаємодії.

Для побудови моделі створені основні твердження. В залежності від стану здоров'я агента з урахуванням його ролі в епідемічному процесі (джерело інфекції, сприйнятливий або несприйнятливий організм) визначені множини станів агента: «сприйнятливий організм», «заражений вірусом ГВ», «хворий на гострий ГВ», «хворий на хронічний ГВ», «імунний організм». Кожен з агентів може переходити в стан «летальний випадок», цей стан може бути пов'язаний із захворюванням на ГВ і не пов'язаний із інфікуванням вірусом ГВ, зумовлений демографічними та іншими причинами. При переході агента в стан «летальний випадок» агент не бере подальшої участі в моделі. Під станом «заражений вірусом ГВ» розуміється наявність носійства вірусу ГВ, латентної маломаніфестної форми ГВ або перебування хворого в інкубаційному періоді. Як джерела інфекції розглядаються такі стани агента, як «заражений вірусом ГВ», «хворий на гострий ГВ», «хворий на хронічний ГВ».

ГВ — інфекція з контактним шляхом передачі, для якої характерні природні (від матері до дитини — трансплацентарний та

при проходженні пологових шляхів під час пологів; статевий; контактано-побутовий при користуванні загальними зубними щітками, бритвами тощо) та штучні (використання нестерильних шприців, медичних, манікюрних та педикюрних інструментів тощо) шляхи передачі збудника.

В залежності від ступеня ризику зараження вірусом ГВ можливості реалізації факторів передачі збудника та активності джерела інфекції нами були визначені різні сфери функціонування агента: «Дім», «Робота», «Салон краси», «Клініка», «Місце відпочинку», «Госпіталь».

Сфера «Дім». Ризик зараження ГВ вдома можливий, якщо у родині мешкає джерело інфекцій (носії, хворий на ГВ). Ступінь ризику інфікування вірусом ГВ за цих умов досить високий. Статевий партнер джерела інфекції має найвищий ступінь зараження.

Сфера «Робота». Місце роботи розглядається як безпечна сфера, ймовірність зараження тут дуже низька.

Сфера «Салон краси». Ризик передачі вірусу ГВ в салоні краси заснований на можливості використання багаторазових або не продезінфікованих та нестерильних інструментів для манікюру, педикюру, татуювання, пірсингу.

Сфера «Клініка». Розглядається як місце роботи осіб з високим ризиком інфікування — хірургів, стоматологів, медичних сестер, лаборантів клінічних лабораторій та інших осіб, які мають ризик зараження на роботі.

Сфера «Місце відпочинку». В цю сферу попадають агенти, схильні до певних ризиків — небезпечних сексуальних контактів, використання ін'єкційних наркотиків тощо. Ризик зараження при переміщенні агента в цю сферу дуже високий.

Сфера «Госпіталь». Розглядається як місце для ізоляції джерела інфекції. При переміщенні зараженого агента у цю сферу він не може заражати інших агентів.

При побудові моделі для агентів були описані стани, отримані в результаті зміни сфери перебування та стану здоров'я агента. Ці стани такі: 1 — агент вдома, сприйнятливий організм; 2 — агент вдома, заражений вірусом ГВ; 3 — агент вдома, хворий на гострий ГВ; 4 — агент вдома, хворий на хронічний ГВ; 5 — агент вдома, імунний організм; 6 — агент на роботі, сприйнятливий організм; 7 — агент на роботі, заражений вірусом ГВ; 8 — агент на роботі, хворий на гострий ГВ; 9 — агент на роботі, хворий на

хронічний ГВ; 10 — агент на роботі, імунний організм; 11 — агент в салоні краси, сприйнятливий організм; 12 — агент в салоні краси, заражений вірусом ГВ; 13 — агент в салоні краси, хворий на гострий ГВ; 14 — агент в салоні краси, хворий на хронічний ГВ; 15 — агент в салоні краси, імунний організм; 16 — агент у місці відпочинку, сприйнятливий організм; 17 — агент у місці відпочинку, заражений вірусом ГВ; 18 — агент у місці відпочинку, хворий на гострий ГВ; 19 — агент у місці відпочинку, хворий на хронічний ГВ; 20 — агент у місці відпочинку, імунний організм; 21 — агент в клініці, сприйнятливий організм; 22 — агент в клініці, заражений вірусом ГВ; 23 — агент в клініці, хворий на гострий ГВ; 24 — агент в клініці, хворий на хронічний ГВ; 25 — агент в клініці, імунний організм; 26 — агент в госпіталі, хворий на гострий ГВ, або агент в госпіталі, хворий на хронічний ГВ (агент ізольований); 27 — летальний випадок.

Агенти переміщуються з однієї сфери в іншу і переходять з одного стану в інший з урахуванням клініко-епідеміологічних особливостей ГВ та демографічних і соціальних ознак реального періоду часу і території (у нашому випадку використані дані по м. Харкову за 2000–2009 р.).

Для переміщень, що повторюються, наприклад, переміщення зі сфери «Дім» у сферу «Робота», застосовується такий закон:

$$t_{region_i} = t + \Delta T_{region_i} + \Delta t_{region_i},$$

де t — глобальний час моделі;
 t_{region_i} — час найближчого відвідування сфери i ;

ΔT_{region_i} — інтервал часу між двома подіями одного типу, маються на увазі ітеративні дії, такі як похід на роботу, в салон краси тощо;

Δt_{region_i} — тривалість події, наприклад, тривалість роботи або часу відвідування салону краси.

Для опису процесу зміни сфер відвідування і станів здоров'я для всіх агентів були визначені такі параметри:

Δt_{latent} — тривалість латентного періоду (носійство або інкубаційний період хвороби);

t_{latent} — початок латентного періоду;

Δt_{acute} — тривалість гострого періоду інфекції;

t_{acute} — початок гострого періоду інфекції;

Δt_{immun} — тривалість специфічного імунітету;

t_{immun} — початок набуття специфічного імунітету.

Параметри t_{region} , Δt_{region} та ΔT_{region} визначені для кожної сфери. t_{region} відноситься до найближчої сфери візиту, Δt_{region} — це середній час, який агент проводить у певній сфері, і ΔT_{region} — це інтервал між візитами в одну й ту ж саму сферу.

Для запропонованої моделі було визначено шість основних сфер відвідування: дім, робота, салон краси, клініка, місце відпочинку і госпіталь.

При організації всіх подій моделі пріоритетним є організація часу подій для всіх об'єктів. У зв'язку з тим що обробляється тільки подія, яка відбудеться найближчим часом, інші черги вважаються невпорядкованими.

Кожен агент має свій власний список подій відповідно зі способом життя людини — прообразу агента. Для управління індивідуальною поведінкою агента всі події, що можуть трапитися з ним, додаються в окрему чергу, яка пов'язана з агентом. Ця черга організована таким же чином, як і черга з подіями всіх агентів.

Структура агентів представлена в таблиці. Черга пріоритетів організована згідно зі значеннями t_1 .

Структура агентів моделі розвитку епідемічного процесу вірусного ГВ

№ події	Час	Період часу
i_1	t_1	dt_1
i_2	t_2	dt_2
i_3	t_3	dt_3
i_4	t_4	dt_4
...

Таким чином, для кожного агента зберігається інформація про найближчу подію.

Список параметрів моделі, заснований на можливих станах подій, включає стани, що залежать від сфери перебування агента та стану його здоров'я. Агент може відвідати одну з передбачених моделлю сфер і знаходитися в одному з шести станів здоров'я, які описані вище.

Переходи між станами можна розглянути на прикладах. Розглянемо стан «сприйнятливий організм». Агент в такому стані може перейти до стану «хворий на гострий ГВ», якщо він інфікується вірусом гепатиту В і не має імунітету. Шанси на інфікування вірусом залежать від зовнішніх чинників, наприклад, від сфери, де знаходиться агент. Кожна сфера має свій власний ступінь ри-

зику зараження. Для області n визначено список станів агента p_{region_1} , p_{region_2} , p_{region_n} . Деяким агентам проведено щеплення проти ГВ, тому вони будуть змінювати свій стан зі стану «сприйнятливий організм» безпосередньо на стан «імунний організм».

Існують три можливі шляхи виходу зі стану «хворий на гострий ГВ»: перехід до стану «імунний організм», перехід до стану «хворий на хронічний ГВ» або до стану «летальний випадок». Для опису цієї ситуації в моделі наведено три параметри:

p_{conv} — ймовірність переходу від станів інфікованих вірусом ГВ («заражений вірусом ГВ» або «хворий на гострий ГВ») до стану «імунний організм»;

$p_{chronic}$ — ймовірність переходу до стану «хворий на хронічний ГВ»;

p_{death} — ймовірність летального випадку, пов'язаного з вірусом ГВ.

Ці параметри повинні задовольняти такому рівнянню:

$$p_{conv} + p_{chronic} + p_{death} = 1.$$

При наявності гострої форми захворювання агент може знаходитись у сфері «Госпіталь» з ймовірністю $p_{stay_hospital}$ (маніфестні форми захворювання) або в сфері «Дім» (стерті безжовтяничні форми захворювання) з ймовірністю p_{stay_home} .

Припустимо, що ймовірність переходу зі стану i в стан j — це $p_{i,j}$. Даний параметр дорівнює одиниці, якщо перехід відбувається відповідно до графіка способу життя агента. Наприклад, переміщення агента з дому на роботу відбувається тільки за умови, що час початку робочого дня не більше, ніж глобальний час моделі. В інших випадках він заснований на інших змінах станів (отримання щеплення, інфікування вірусом ГВ, захворювання на гостру або хронічну форму ГВ тощо).

Перехід описується такою системою рівнянь:

$$A_{ij} = \begin{cases} \text{true if } p_{ij} \cap t \geq t_j, \\ \text{false otherwise,} \end{cases}$$

де A_{ij} — відповідає переходу агента з одного стану в інший;

p_{ij} — ймовірність переходу зі стану i в стан j ;

t_j — час початку події j .

Розглянемо приклад зміни стану. Нехай агент знаходиться в першому стані — сфера «Дім», стан здоров'я «сприйнятливий організм». Агент може рухатися в усі інші сфери без обмежень. На наступному кроці (існує ймовірність зараження вірусом ГВ) агент

може бути заражений вірусом ГВ. Ми припускаємо, що зміна стану відбувається в момент, коли агент перетинає межі сфери знаходження. З цієї точки зору, зі стану — сфера «Дім», стан здоров'я «сприйнятливий організм» будь-який агент може перейти в будь-яку іншу сферу й інфікуватися вірусом ГВ (перейти в стан будь-якого джерела інфекції). Існує певна ймовірність того, що агент зробить щеплення і стане несприйнятливим.

Припустимо, що стан агента змінюється зі стану — сфера «Дім», стан здоров'я «сприйнятливий організм» на стан — сфера «Робота», стан здоров'я «хворий на гострий ГВ». Це можливо, якщо $t > t_{work}$ з ймовірністю p_{work} . Час відвідування агентом сфери «Робота» визначається за формулою

$$t_{work} = t + \Delta T_{work} + \Delta t_{work},$$

де Δt_{work} та ΔT_{work} — інтервал між двома робочими днями і середній час, який агент проводить на робочому місці.

З поточного стану агент може перейти до інших станів. Поки агент після зараження вірусом ГВ не має жодних симптомів хвороби (носійство або інкубаційний період хвороби), він продовжує вести звичайний спосіб життя, графік переміщення агента не змінюється. Агент залишає місце роботи, якщо справедлива нерівність

$$t \geq t_{work} + \Delta T_{work}.$$

Наступний крок зумовлений чергою подій агента.

Гостра форма ГВ характеризується наявністю клінічних симптомів, хворі на ГВ повинні бути ізольовані в стаціонарі, тому агент у стані «хворий на гострий ГВ» ізолюється і переміщується у сферу «Госпіталь». Невелика частка хворих з маломаніфестними формами хвороби, а також хворі в інкубаційному періоді залишаються неізолюваними. Якщо симптоми з'являються під час перебування на роботі (сфера «Робота»), то агент може змінити стан — сфера «Робота», стан здоров'я «заражений вірусом ГВ» на стан — сфера «Госпіталь», стан здоров'я «хворий на гострий ГВ» або на стан — сфера «Дім», стан здоров'я «хворий на гострий ГВ».

Якщо агент з гострою формою захворювання на ГВ залишатиметься ізольованим в стаціонарі (сфера «Госпіталь»), він може рухатися тільки до станів «імунний організм», «хворий на хронічний ГВ» або «летальний випадок». Ймовірності переходу в кожний стан повинні задовольняти рівнянню

$$p_{conv} + p_{chronic} + p_{death} = 1.$$

Після того як агент видужав після захворювання на гостру форму ГВ, він переміщується в інший стан — сфера «Дім», стан здоров'я «імунний організм». Цей етап безпечний для інших людей, і шанси зараження будь-кого такі малі, що ними можна знехтувати.

Модель розглядає всі можливі переміщення агентів з одного стану в інший з урахуванням теоретичних знань епідеміології ГВ — тривалість інкубаційного періоду, вірогідність формування носійства або хронічних форм захворювання та ін.

Таким чином, побудована модель адекватно віддзеркалює динаміку епідемічного процесу ГВ.

Висновки

1. Розроблено імітаційну модель епідемічного процесу вірусного гепатиту В на основі епідеміологічних даних, отриманих у м. Харкові.

Список літератури

1. Hepatitis B vaccines // Weekly Epidemiological Record (WHO). — 2009. — V. 84, № 40. — P. 405–420.
2. Hepatitis B immunization strategies: timing is everything / Christopher O. Mackie, Jane A. Buxton, Sayali Tadwalkar, David M. Patrick // CMAJ. — 2009. — V. 180. — P. 196–202.
3. Vaccine-preventable diseases and vaccines // International travel and health. — Geneva: WHO, 2009. — P. 106–107. — Available at: <http://www.who.int/ith/ITH2009Chapter6.pdf>.
4. Шагинян В. Р. Гепатит В: контроль, ерадикація, елімінація? / В. Р. Шагинян, Т. А. Сергеева // Український медичний часопис. — 2011. — № 1 (81), ч. I–II. — С. 25–29.
5. Шагинян В. Р. Вакцинопрофілактика гепатита В в Україні: проблеми і перспективи / В. Р. Шагинян, А. Л. Гураль // Український медичний часопис. — 2006. — № 3 (53), ч. V–VI. — С. 39–46.
6. Медик В. А. Руководство по статистике в медицине и биологии : в 2 т. / В. А. Медик, Б. Б. Фишман, М. С. Токмачев ; [под ред. проф. Ю. М. Комарова]. — М. : Медицина, 2001. — Т. 2. Прикладная статистика здоровья. — М., 2001. — 352 с.
7. Hethcote H. W. The mathematics of infectious diseases / H. W. Hethcote // Society for Industry and Applied Mathematics (SIAM review). — 2000. — V. 42, № 4. — P. 599–653.
8. Борщев А. От системной динамики и традиционного имитационного моделирования — к практическим агентным моделям: причины, технология, инструменты / А. Борщев. — СПб. : ООО «Экс Джей Текнолоджис» XJ Technologies и Санкт-Петербургский государственный политехнический университет. — 2005. — 26 с.
9. Чумаченко Т. О. Комп'ютерне моделювання епідемічного процесу дифтерійної інфекції / Т. О. Чумаченко // Експерим. і клін. медицина. — 2007. — № 1. — С. 121–125.
10. Shoujun Zhao. Mathematical model of hepatitis B virus transmission and its application for vaccination strategy in China / Shoujun Zhao, Zhiyi Xu, Ying Lu. A. // Internat. J. of Epidemiology. — 2000. — V. 29. — P. 744–752.
11. A mathematical model to study the effect of hepatitis B virus vaccine and antiviral treatment among the Canadian Inuit population / C. O'Leary, Z. Hong, F. Zhang [et al.] // Eur. J. Clinical Microbiological Diseases. — 2010. — V. 29. — P. 63–72.
12. Modeling the force of infection for hepatitis B and C in injection drug users in England and Wales / A. J. Sutton, N. G. Gay, W. J. Edmunds [et al.] // BMC Infectious Diseases. — 2006. — V. 6. — P. 93.
13. Modeling the hepatitis B vaccination programme in prisons / A. J. Sutton, N. G. Gay, W. J. Edmunds [et al.] // Epidemiol. Infec. — 2006. — V. 134. — P. 231–242.
14. Ahmed E. On modelling hepatitis B transmission using cellular automata / E. Ahmed, H. N. Agiza, S. Z. Hassan // J. Stat. Phys. — 1998. — V. 92 (3/4). — P. 116–120.

Т.А. Чумаченко, О.С. Коваленко, Д.И. Чумаченко, В.И. Макарова, Я.В. Акопян
МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В

Рассмотрена возможность моделирования эпидемического процесса гепатита В на основе системно-событийного подхода. Разработана имитационная модель в среде Delphi, которая позволяет прогнозировать динамику эпидемического процесса вирусного гепатита В, определять ведущие факторы, которые влияют на интенсивность эпидемического процесса, и проверять эффективность профилактических мероприятий.

Ключевые слова: *имитационное моделирование, заболеваемость, острый гепатит В, хронический гепатит В.*

Т.А. Chumachenko, O.S. Kovalenko, D.I. Chumachenko, V.I. Makarova, Ya.V. Akopyan
THE EPIDEMIC PROCESS OF VIRAL HEPATITIS B SIMULATION

The possibility of the epidemic process of hepatitis B simulation, based on a system-modeling has been considered. Simulation model has been developed in Delphi. Model allows predicting the dynamics of the viral hepatitis B epidemic process, identifying major factors that affect the intensity of the epidemic process and verify the effectiveness of preventive measures.

Key words: *simulation, morbidity, acute hepatitis B, chronic hepatitis B.* *Поступила 11.10.11*