

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННОЙ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКОЙ ПРОТЕЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

*А.Я. Цыганенко, М.М. Мишина, Т.В. Горбач,
В.А. Обманкин, Е.С. Кузнецова*

Харьковский государственный медицинский университет

Изучено состояние антиоксидантной системы, системы свободнорадикального окисления и особенности метаболических процессов в тканях мышечной линии BALB/c J1acSto с локализованной гнойно-некротической протейной инфекцией. Изучено влияние монотерапии антибактериальными препаратами, иммуномодуляторами и их комбинации на течение воспалительного процесса. Установлено, что сочетание антибактериального препарата ципрофлоксацина и иммуномодулятора с антиоксидантным действием полиоксидония оказывает более выраженное терапевтическое действие при локализованной гнойно-некротической протейной инфекции, чем монотерапия.

Ключевые слова: локализованная гнойно-некротическая протейная инфекция, ципрофлоксацин, полиоксидоний, биохимические показатели.

В настоящее время доказано, что при гнойно-воспалительных процессах в тканях и клетках организма, наряду со сложными биохимическими процессами, происходит активирование многочисленных ферментов, играющих ведущую роль в очищении раны от некротических тканей, регенерации и заживлении. При этом ферментативная активность тканей проявляется уже с первых минут после повреждения. Ранняя активизация ферментов является одним из защитных адаптационных механизмов организма в ответ на тканевые повреждения.

В динамике патологического процесса выявлено несколько десятков наиболее важных ферментов, участвующих в воспалительных процессах [1, 2]. Большую роль в развитии повреждения клеточных мембран и исходе воспалительного процесса отводят состоянию оксидантной и антиоксидантной системы (АОС), которая находится в тесной патогенетической взаимосвязи с ферментативной системой [3, 4]. Актуальность исследования прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза в условиях воспалительной патологии определяется также тем, что в настоящее время учение о воспалении дополнено данными о приоритетной роли кислородозависимых бактерицидных механизмов воспалительного процесса.

Интерес представляет также исследование роли белков острой фазы в развитии воспалительного процесса. Один из таких белков – гаптоглобин – обладает антиоксидантными свойствами, наряду с церулоплазмином, амилоидом, С-реактивным белком и др. Гаптоглобин ограничивает поступление железа и цинка в ткани, снижает их доступность для микроорганизмов, улавливает и транспортирует в макрофаги эти микроэлементы. Гипоферремия и гипоцинкемия, которые обязательно развиваются при ответе острой фазы, очень существенны для повышения антибактериальной резистентности, так как цинк и особенно железо – ростовые факторы ряда бактерий, в частности грамотрицательных, которые содержат сидерофиллины. Ограничение доступа железа не только повышает противосептическую защиту, но и снижает интенсивность свободнорадикальных цепных процессов, повреждающих ткани [5].

В комплексной оценке состояния структурных и метаболических особенностей организма в условиях воспалительной патологии интерес представляют энзимологические исследования, позволяющие определять не только органоспецифические нарушения, но и давать оценку состоянию биологических мембран. В этом плане важным является исследование активности ферментов-маркеров

повреждения клеточных мембран, в частности аспаратаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ), а также ферментов, характеризующих состояние энергетического обмена в тканях – лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и щелочной фосфатазы (ЩФ).

Материал и методы. Моделирование локализованной гнойно-некротической протейной инфекции проводили на белых мышках линии BALB/c JlacSto, самках, массой 18–20 г, которые содержались в стандартных условиях вивария, путем внутрикожного введения инфицирующей дозы. Заражающая доза – 450 млн микробных клеток, вводимых дробно, в 0,1 мл физиологического раствора бактериальной суспензии клинического штамма *P. mirabilis* № 358, выделенного от больного с тяжелым течением протейной инфекции, полученного из Института эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины [6–8]. Работа с животными проводилась в соответствии с Европейской конвенцией об использовании экспериментальных позвоночных животных в научных целях [9].

Экспериментальные животные были разделены на следующие группы (по 20 в каждой): 1-я – инфицированные; 2-я – инфицированные животные, которым на протяжении 10 суток 2 раза в сутки вводили ципрофлоксацин; 3-я – инфицированные животные, которым на протяжении 10 суток вводили полиоксидоний (через сутки); 4-я – инфицированные животные, которым на протяжении 10 суток вводили комбинацию препаратов (ципрофлоксацин 2 раза в сутки и полиоксидоний 1 раз в двое суток); 5-я – интактные животные. Дозы рассчитывали по формуле Ю.Р. Рыболовлева [10]. Содержание гаптоглобина, активностей креатинкиназы, ЩФ, ЛДГ, АсАТ, АлАТ, γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТП) определяли с помощью наборов реактивов фирмы «Оливекс» (Россия) по прилагаемым инструкциям, содержание малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), сульфгидрильных групп (SH-группы), активность каталазы определяли спектрофотометрическими методами [11–14].

Результаты и их обсуждение. Как показали исследования, при воспроизведении локализованной гнойно-некротической протейной инфекции в сердце инфицированных животных (1-я группа) увеличивается активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ): содержание МДА – в 1,3 раза, ДК – в 1,7 раза по сравнению с этими показателями у интактных животных (табл. 1).

Содержание SH-групп (компонент ферментативной антиоксидантной защиты) и активность каталазы (ферментативное зве-

но антиоксидантной системы) снижены, то есть в сердце у инфицированных животных имеет место окислительный стресс, уровень которого зависит от концентрации продуцируемых активных форм кислорода. При окислительном стрессе происходит модификация практически всех типов макромолекул – нуклеиновых кислот, белков, липидов, углеводов.

В широком разнообразии типов клеток, подвергающихся действию окислительного стресса, практически неизменно наблюдались разрывы цепочек ДНК, окислительная модификация нуклеотидов, хромосомные aberrации. Все эти процессы приводят к существенным нарушениям метаболических процессов. В миокарде животных с локализованной гнойно-некротической протейной инфекцией увеличивается активность ЩФ-фермента, осуществляющего гидролиз монофосфорных эфиров. Увеличивается активность ЛДГ-фермента анаэробного гликолиза. Одновременное увеличение активности этих ферментов свидетельствует об энергодефицитном состоянии в миокарде. Как видно из данных табл. 1, в миокарде экспериментальных животных снижается активность γ -ГТП (фермента, осуществляющего транспорт аминокислот через мембраны) при одновременном увеличении активности АсАТ и АлАТ (ферменты катаболизма аминокислот). Эти данные позволяют сделать вывод о том, что в миокарде животных с локализованной протейной инфекцией активированы процессы катаболизма белка (табл. 1).

В почках у животных 1-й группы также отмечается увеличение процессов ПОЛ (увеличивается содержание МДА и ДК). Однако в такой же степени увеличивается активность антиоксидантной системы – содержание SH-групп и активность каталазы. Поэтому окислительный стресс не развивается, меньше выражены нарушения метаболизма. В частности, активность ЩФ и ЛДГ такая же, как и у интактных животных, то есть энергообеспеченность ткани достаточная. Активность γ -ГТП значительно выше, чем у интактных животных. Также повышена активность АсАТ и АлАТ. Следовательно, в почках животных 1-й группы активирован метаболизм белка.

В печени животных 1-й группы в наибольшей мере, чем в других исследованных тканях, активированы процессы ПОЛ. Печень – основной орган детоксикации. По-видимому, при действии возбудителя инфекции образуется большое число токсических продуктов, активизирующих ПОЛ. В то же время активность АОС снижается: содержание SH-групп и активность каталазы ниже, чем у животных интактной группы. Следо-

Таблиця 1. Показатели уровня ПОЛ, активности АОС и некоторых ферментов в тканях интактных и инфицированных мышей ($M \pm m$)

Показатель	Активность ферментов в тканях		
	миокард	почка	печень
	<i>Интактные</i>		
ЩФ	0,148±0,010	0,445±0,030	0,168±0,010
ЛДГ	30,25±1,20	51,12±2,00	19,03±0,50
АсАТ	0,22±0,01	0,35±0,08	0,57±0,02
γ-ГТП	167,55±0,62	375,90±11,20	45,40±1,11
АлАТ	0,19±0,01	0,29±0,02	0,52±0,03
МДА	17,25±1,00	24,11±1,20	26,11±1,21
ДК	92,14±6,10	205,10±11,30	311,30±9,50
SH-группы	80,24±3,10	65,34±3,00	78,24±3,07
Каталаза	248,14±9,50	340,0±9,2	405,2±9,0
	<i>Инфицированные</i>		
ЩФ	1,77±0,72*	3,37±0,33*	1,62±0,46*
ЛДГ	33,37±0,60	56,81±1,57	21,70±3,25
АсАТ	0,35±0,03	0,431±0,050	0,57±0,08
γ-ГТП	78,96±7,80	407,50±15,20	109,26±3,70
АлАТ	0,12±0,02	0,49±0,02	0,52±0,08
МДА	22,33±3,20	30,13±1,07	33,76±3,80
ДК	152,60±5,20*	237,09±12,90*	385,64±14,07*
SH-группы	54,70±2,40	85,87±0,08	35,53±3,40
Каталаза	102,03±4,30*	371,01±3,80*	174,37±4,86*

* $p < 0,01$ по сравнению с интактными животными.

вательно, в печени имеет место окислительный стресс, причем степень его выше, чем в миокарде. Очевидно поэтому значительно увеличены активность ЩФ и ЛДГ, свидетельствующие о выраженном энергодефиците. Активность γ -ГТП увеличена по сравнению с таковой у интактных животных, а АсАТ и АлАТ – находится на том же уровне. Следовательно, в печени значительно увеличен синтез белка, что можно рассматривать как компенсаторную реакцию на токсическую нагрузку. В связи с наличием энергодефицитного состояния такая активация биосинтеза белка должна сопровождаться угнетением других видов синтеза, что приводит к нарушению функции печени.

У животных, леченных ципрофлоксацином (2-я группа), в миокарде активность ЩФ снижается, а ЛДГ – повышается. Следовательно, энергообеспеченность несколько улучшается. Учитывая то, что для сократительной функции используется в основном АТФ, синтезируемая в гликолитических процессах, можно предположить, что функция миокарда улучшается. Такое улучшение

метаболических процессов можно объяснить тем, что уменьшение токсической нагрузки приводит к снижению ПОЛ: уровень ДК и МДА меньше, чем у животных 1-й группы (табл. 2). При этом активность АОС увеличивается: растет концентрация SH-групп и активность каталазы. Такие изменения в окислительно-антиоксидантном гомеостазе способствуют активации процессов репарации. В частности, установлено, что в миокарде животных 2-й группы увеличивается активность γ -ГТП при снижении активности АсАТ и АлАТ (по сравнению с животными 1-й группы). Такие изменения свидетельствуют об активации метаболизма белка с преобладанием процессов синтеза.

В почках у животных 2-й группы активность ЩФ несколько выше, чем у животных 1-й группы, активность ЛДГ достоверно увеличивается (по сравнению с 1-й группой), то есть повышается уровень анаэробного гликолиза, что свидетельствует о гипоксии ткани. Уровень ПОЛ достоверно ниже, концентрация SH-групп ниже, а каталазы значительно выше, чем в 1-й группе. Следовательно, актив-

Таблиця 2. Показатели уровня ПОЛ, активности АОС и некоторых ферментов в тканях мышей, леченных ципрофлоксацином (2-я группа), при локализованной гнойно-некротической протейной инфекции ($M \pm m$)

Показатель	Содержание фермента в ткани		
	миокард	почка	печень
ЩФ	0,04±0,16*	4,03±0,42*	0,61±0,06*
ЛДГ	74,91±2,81	64,31±1,30	18,86±1,08
АсАТ	0,033±0,010*	0,168±0,044*	0,58±0,02*
γ-ГТП	159,83±1,07	444,35±2,50	45,62±2,30
АлАТ	0,025±0,090*	0,144±0,010*	0,53±0,01*
МДА	15,62±1,09	23,82±1,20	27,83±1,70
ДК	81,84±1,09**	155,14±2,60**	310,98±2,90**
SH-группы	56,31±1,70	33,00±3,10	30,26±1,20
Каталаза	128,65±1,54**	385,53±1,50**	275,73±2,50**

Примечание. Здесь и в табл. 3–4 * $p < 0,01$ по сравнению с интактными животными; ** $p < 0,01$ по сравнению с инфицированными животными; # $p < 0,05$ по сравнению с интактными животными.

ность ПОЛ снижается за счет резкого увеличения активности каталазы, способствующей снижению концентрации активных форм кислорода. Активность γ-ГТП увеличивается, а АсАТ и АлАТ – снижается (по сравнению с животными 1-й группы). Следовательно, в почках, как и в миокарде, активируется метаболизм белка с преобладанием синтетических процессов, что можно рассматривать как критерий активации репаративных процессов.

В печени животных 2-й группы значительно снижается уровень ПОЛ. Отмечается снижение содержания SH-групп при резкой активации каталазы и одновременно активности ЩФ и ЛДГ по сравнению с данными показателями у инфицированных животных. Снижение активности анаэробных процессов свидетельствует об активации митохондриального пути синтеза АТФ, который сопряжен с синтезом перекиси водорода. По-видимому, с этим связана компенсаторная активация каталазы, осуществляющей разрушение токсической перекиси. Активация энергетических процессов способствует восстановлению метаболизма. Как видно из табл. 2, активность γ-ГТП, АсАТ и АлАТ ниже, чем у животных 1-й группы, и достигает уровня таковой у интактных животных. Таким образом, применение ципрофлоксацина привело к значительному снижению токсической нагрузки на ткани, способствовало активации восстановительных процессов. Однако в почках и миокарде отмечается энергодефицитное состояние, что, по-видимому, связано с влиянием препарата на ферментные системы митохондрий.

У животных 3-й группы (леченных иммуномодулятором – полиоксидонием) в миокарде

де отмечается снижение концентрации конечного продукта ПОЛ – ДК. Значительно активируется АОС: увеличивается концентрация SH-групп и активность каталазы (табл. 3; рис. 1). По-видимому, избыточность ПОЛ предотвращается антиоксидантными системами. Активность γ-ГТП, АсАТ и АлАТ увеличивается (по сравнению с таковой у животных 1-й группы), то есть активируется метаболизм белка с преобладанием синтетических процессов. Одновременно нормализуется активность ЩФ, ЛДГ, что свидетельствует о нормализации энергетического обмена. Достаточный уровень энергообеспечения позволит полностью осуществить восстановление метаболических процессов в ткани.

В почках уровень ПОЛ такой же, как у интактных животных, а активность антиоксидантной системы повышена, то есть можно ожидать нормализации метаболиче-

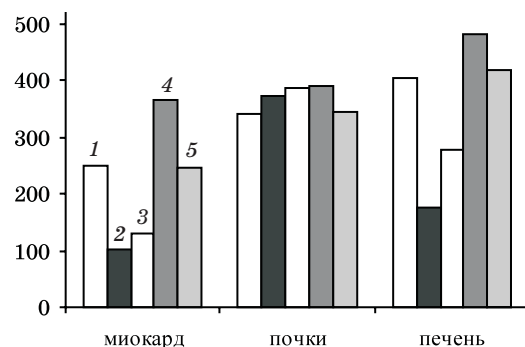


Рис. 1. Активность каталазы у мышей с локализованной гнойно-некротической протейной инфекцией: 1 – интактные; 2 – инфицированные; 3 – леченные ципрофлоксацином; 4 – леченные полиоксидонием; 5 – комбинированное лечение

Таблиця 3. Показатели уровня ПОЛ, активности АОС и некоторых ферментов в тканях мышей, леченных полиоксидонием (3-я группа), при локализованной гнойно-некротической протейной инфекции ($M \pm m$)

Показатель	Содержание фермента в ткани		
	миокард	почка	печень
ЩФ	0,15±0,01*	0,39±0,02*	2,62±0,02*
ЛДГ	29,18±0,15	45,19±1,50	27,39±1,70
АсАТ	0,39±0,02 [#]	0,400±0,005 [#]	0,61±0,08 [#]
γ-ГТП	139,87±1,90	366,43±4,50	61,53±4,70
АлАТ	0,250±0,002*	0,330±0,005*	0,55±0,08*
МДА	18,14±1,08	27,78±1,02	30,78±1,10
ДК	96,45±1,30**	201,25±1,80**	334,98±9,60**
SH-группы	98,62±2,40*	82,46±1,10*	86,32±3,60*
Каталаза	366,22±3,60*	388,42±3,03*	482,06±3,02*

ских процессов. Активность ЛДГ и ЩФ достоверно снижена, что косвенно свидетельствует об активации аэробных процессов синтеза АТФ, то есть об увеличении энергообеспеченности ткани. Активность АсАТ, АлАТ и γ-ГТП такая же, как у интактных животных, что свидетельствует о нормализации метаболизма белка.

В печени содержание МДА и ДК значительно ниже аналогичных показателей у животных 1-й группы, но несколько выше, чем у интактных, что, учитывая снижение ЩФ и ЛДГ, свидетельствует об активации тканевого дыхания. Содержание SH-групп и активность каталазы – достоверно выше. Нормализация активности АсАТ, АлАТ и γ-ГТП свидетельствует о восстановлении метаболизма белка в ткани.

Следовательно, применение полиоксидония не только снизило токсическую нагрузку на ткани, но и способствовало активации

энергетического обмена, полному восстановлению процессов метаболизма белка, то есть устранило нарушение обменных процессов, связанное с действием токсинов.

При использовании в терапии мышей с локализованной гнойно-некротической протейной инфекцией комбинации антимикробного препарата (ципрофлоксацина) и иммуномодулятора (полиоксидония) – 4-я группа, в миокарде активность процессов ПОЛ снижается (по сравнению с 1-й группой), активируются неферментативное (SH-группы) и ферментативное звенья АОС, что свидетельствует о высоком уровне антистрессорной защиты организма. Показатели ЩФ и ЛДГ соответствуют таковым у интактных животных. Активация АОС привела к нормализации процессов ПОЛ (табл. 4).

В почках у животных 4-й группы активность ЩФ такая же, как и у животных 1-й группы, а ЛДГ несколько увеличена, что мо-

Таблиця 4. Показатели уровня ПОЛ, активности АОС и некоторых ферментов в тканях мышей, леченных ципрофлоксацином и полиоксидонием (4-я группа), при локализованной гнойно-некротической протейной инфекции ($M \pm m$)

Показатель	Содержание фермента в ткани		
	миокард	почка	печень
ЩФ	0,16±0,02 [#]	0,98±0,02 [#]	0,19±0,10 [#]
ЛДГ	30,34±1,70	52,78±3,20	20,15±4,70
АсАТ	0,260±0,006*	0,32±0,03*	0,57±0,03*
γ-ГТП	160,59±1,90 [#]	377,36±2,90 [#]	46,88±1,60 [#]
АлАТ	0,2500±0,0005*	0,29±0,02*	0,55±0,05*
МДА	19,33±0,90	22,96±0,50	25,81±2,50
ДК	90,86±4,50**	204,55±4,06**	309,32±4,80**
SH-группы	85,76±2,60	62,68±3,20	76,25±3,20
Каталаза	245,76±3,61*	343,36±3,02*	418,78±3,57*

жет свидетельствовать о преимущественном энергообеспечении вследствие гликолитических процессов (табл. 4). Активация ЛДГ – компенсаторная реакция. Активность АсАт, АлАт и γ -ГТП такая же, как у интактных животных. Уровень ПОЛ снижен, вероятно, за счет активации ферментативного звена АОС (активация каталазы при уровне SH-групп не отличается от таковой в контрольной группе).

В печени животных 4-й группы активность ЩФ и ЛДГ такая же, как у интактных животных. Активность ПОЛ ниже, чем в 1-й группе, содержание SH-групп не отличается от такового у животных 1-й группы, а каталазы – несколько выше, то есть активация ферментативного звена АОС предотвращает развитие окислительного стресса. Активность АсАт, АлАт, γ -ГТП такая же, как в контрольной группе, что свидетельствует о нормализации синтеза белка, вероятно, в связи со снижением токсической нагрузки. Следовательно, при комбинированном применении препаратов отмечается восстановление показателей метаболизма.

При биохимическом исследовании крови мышей было установлено (табл. 5), что у ин-

тельствует о наличии интоксикации организма (средней степени тяжести).

При лечении инфицированных мышей комбинацией препаратов содержание МДА и уровень ДК не отличаются от таковых у контрольных животных, то есть активация перекисного окисления блокируется, по-видимому, антиоксидантными системами.

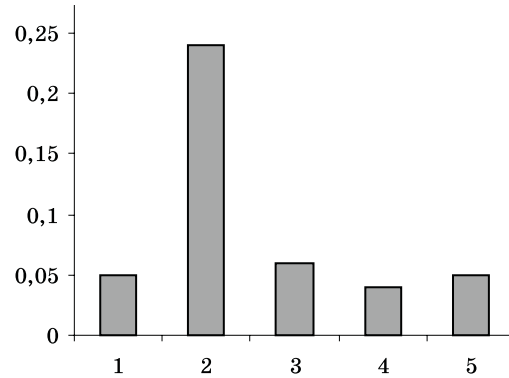


Рис. 2. Уровень молекул средней массы у животных:

1 – интактных; 2 – инфицированных; 3 – леченных ципрофлоксацином; 4 – леченных полиоксидонием; 5 – комбинацией препаратов

Таблица 5. Биохимические показатели некоторых ферментов в крови мышей при локализованной гнойно-некротической протейной инфекции и при лечении

Группа мышей	МДА	ДК	МСМ
Интактные	3,35±0,50	42,50±2,05	0,050±0,005
Инфицированные	6,78±0,72 [#]	52,33±2,91 [#]	0,240±0,004*
Терапия ципрофлоксацином	3,34±0,39*	45,31±2,23	0,060±0,009**
Терапия полиоксидонием	3,25±0,69 [#]	44,75±3,61 [#]	0,040±0,006**
Комбинированная терапия	3,33±0,40*	41,49±2,38*	0,050±0,005*

Примечания: 1. МСМ – молекула средней массы.

2. * $p < 0,01$ по сравнению с интактными животными; ** $p < 0,01$ по сравнению с инфицированными; # $p < 0,05$ по сравнению с интактными животными; ## $p < 0,05$ по сравнению с инфицированными.

фицированных животных значительно (в 4,8 раза) увеличивается уровень молекул средней массы (рис. 2), в 2 раза увеличивается содержание первичного продукта ПОЛ – МДА и в 1,2 конечного – ДК. Изменение изучаемых биохимических показателей свиде-

следовательно, применение комбинации препаратов более эффективно в терапии локализованной инфекции, чем применение монотерапии антимикробным препаратом ципрофлоксацином и иммуномодулятором полиоксидонием.

Список литературы

1. Кузин И.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. М.: Медицина, 1990. 687 с.
2. Наржигов С.Р., Имшеницкая В.Ф. Послеоперационные гнойные осложнения при интракраниальных вмешательствах. *Вопр. нейрохирургии* 1996; 2: 28–30.
3. Kato T. Clinical and bacteriological studies on panipenem / betamipron in pediatrics. *Jap. J. Antibiotics* 1998; 51 (4): 286–297.
4. Rotter M., Koller W. Ein Europaischer Test zur Wirksamkeitsprüfung von Verfahren für die Antiseptische Handwaschung. *Hyg. Med.* 1991; 16: 4–11.
5. Emmerson M. Surveillance strategies for nosocomial infections. *Cur. Opin. Infect. Dis.* 1995; 8: 272–274.
6. Декларац, патент на винахід № 62515А. Спосіб моделювання локалізованої гнійно-некротичної протейної інфекції. Циганенко А.Я., Мішина М.М., Овечин П.В. 15.12.2003. Бюл. № 12.

7. *Мишина М.М.* Методика воспроизведения протейной инфекции в эксперименте: 36. тез міжвузівськ. конф. молодих вчених та спеціалістів «Медицина третього тисячоліття», м. Харків, 20 січня 2004. Харків, 2004: 29–30.

8. *Циганенко А.Я., Мишина М.М., Оветчин П.В.* Моделювання локалізованої гнійно-некротичної протейної інфекції. Медицина сегодня и завтра 2004; 1: 5–9.

9. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg. Council Treatu Series 1987; 123: 52.

10. *Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С.* Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности: Доклады АН СССР 1979; 247, 6: 1513–1516.

11. *Чевари С., Андел Т., Штрэнгер Я.* Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте. Лаб. дело 1991; 10: 9–13.

12. *Гаврилов Б.В., Мишкорудная М.И.* СФ-метрическое определение содержания ГПЛ в плазме крови. Лаб. дело 1983; 3: 33–36.

13. *Торчинский Ю.М.* Определение SH-групп при помощи 5-5'-дителио-бис (2-нитробензоата): Сульфгидрильные и дисульфидные группы белков. М.: Наука, 1971: 97–99.

14. *Федорова Т.К., Коршунова Т.С., Ларская Э.Т.* Реакция с ТБК для определения МДА крови методом флюориметрии. Лаб. дело 1983; 3: 25–28.

СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ ЛОКАЛІЗОВАНІЙ ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНІЙ ПРОТЕЙНІЙ ІНФЕКЦІЇ

А.Я. Циганенко, М.М. Мішина, Т.В. Горбач, В.О. Обманкін, О.С. Кузнєцова

Вивчено стан антиоксидантної системи та системи вільнорадикального окиснення в тканинах мишей лінії BALB/c JЛacSto з локальною гнійно-некротичною протейною інфекцією та вплив монотерапії антибактеріальними препаратами, імуномодуляторами та їх сполученням на перебіг запального процесу. Встановлено, що сполучення антибактеріального препарату ципрофлоксацину та імуномодулятора з антиоксидантною дією поліоксидонію має більш виразну терапевтичну дію при локалізованій гнійно-некротичній протейній інфекції, ніж монотерапія.

Ключові слова: локалізована гнійно-некротична протейна інфекція, ципрофлоксацин, поліоксидоній, біохімічні показники.

STATE OF THE ANTIOXIDATIVE SYSTEM AND SPECIFITY OF METABOLIC PROCESSES IN EXPERIMENTAL PROTEUS SEPSIS

A.Ya. Tsyganenko, M.M. Mishina, T.V. Gorbach, V.O. Obmankin, E.S. Kyznetsova

The state of the antioxidative and free-radical oxidative systems in mice BALB/c JЛacSto line tissues with local purulent-necrotic proteus infection was studied. The authors investigated the influence of ciprofloxacin, polyoxidoniy alone and in combination on the inflammatory processes. It's established that combination of the antibacterial preparate and the immunomodulator with the antioxidative property polyoxidoniy is more successfule in local purulent-necrotic proteus infection treatment than alone preparates.

Key words: local purulent-necrotic proteus infection, ciprofloxacin, polyoxidoniy, metabolism, biochemical indexes.

Поступила 17.06.04

ВЛИЯНИЕ ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЕЙ НА ПРОЦЕССЫ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

В.И. Жуков, Л.Д. Попова

Харьковский государственный медицинский университет

Изучено влияние полиэтиленгликолей (ПЭГ) на параметры связывания рецепторов биогенных аминов (катехоламинов и серотонина), проницаемость мембран для ионов кальция, содержание циклических нуклеотидов и ферментов их синтеза в головном мозге крыс. Обнаружено, что ПЭГ усиливали норадренергическую трансмиссию в коре головного мозга как через β -, так и через α_1 -адренорецепторы. Полиэтиленгликоли повышали сродство 5-НТ1- и уменьшали сродство 5-НТ2-серотониновых рецепторов, снижая V_{max} обоих типов рецепторов. Обнаружены снижение проницаемости мембран головного мозга для Ca^{2+} , активация гуанилатциклазной и ингибирование аденилатциклазной мессенджерных систем у крыс, подвергнутых воздействию ПЭГ.

Ключевые слова: полиэтиленгликоли, биогенные амины, рецепторы, ионы кальция, аденилатциклаза, гуанилатциклаза, циклические нуклеотиды.

Полиэтиленгликоли (ПЭГ) нашли широкое применение в биологии и медицине как криоконсерванты биологических объектов (красного костного мозга, крови, стекловидного тела, хрусталика и др.). Многие представители ПЭГ являются основными компонентами для получения эластичных, жестких и полужестких полиуретанов, синтетической кожи, пластмасс, эпоксидных смол, эмалей, лаков и т. д.

При изучении структурно-метаболических механизмов влияния ПЭГ на организм теплокровных животных было обнаружено, что они усиливают процессы свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов (ПОЛ), ингибируют антиокислительную активность тканей и процессы биоэнергетики [1].

Структурные перестройки биологических мембран, происходящие при переокислении эндогенных мембранных липидов, изменение микровязкости мембран, заряда, проницаемости, гидрофобного объема способствуют изменению активности мембраносвязанных ферментов [2, 3], белков-рецепторов, что приводит к нарушению нейрогуморальной регуляции и, прежде всего, в системе вторичных посредников – циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ).

Участие циклических нуклеотидов в функционировании систем регуляции практически всех сторон метаболизма определяет особую роль исследований их содержания и метаболизма при различных патологических состояниях животных и воздействии токсических веществ [4]. При этом внутриклеточная концентрация Ca^{2+} существенно опреде-

ляет функционирование аденилатциклазной и гуанилатциклазной мессенджерных систем в условиях реализации нейрогуморальных эффектов биогенных аминов.

Биогенные амины (катехоламины и серотонин) обеспечивают структурно-метаболическую перестройку организма, направленную на поддержание гомеостаза. Они выполняют в головном мозге функции нейромедиаторов, модуляторов, нейрогормонов и входят в единую функциональную моноаминергическую систему [5]. Моноаминергические нейронные системы являются важным фактором интеграции функциональной активности головного мозга. Они оказывают активирующее или тормозное влияние на структуры промежуточного и переднего мозга [6, 7].

Учитывая широкие масштабы применения ПЭГ и их способность влиять на структуру и функции мембран, мы поставили цель определить функциональное состояние рецепторов моноаминов, проницаемость мембран, системы вторичных посредников после токсического воздействия ПЭГ на организм животных. Для этого исследовали параметры связывания (константу диссоциации K_d и максимальное количество мест связывания V_{max}) α_1 - и β -адренорецепторов, 5-НТ1- и 5-НТ2-серотониновых рецепторов, проницаемость мембран для ионов кальция, содержание циклических нуклеотидов и ферментов их синтеза в головном мозге крыс.

Материал и методы. Исследования выполнены на 120 крысах популяции Вистар (самцы) массой 150–180 г, которым ежедневно с помощью зонда внутривентрикулярно вводили ПЭГ марок Л-202, Лд-303, Л-1601 «Р», Л-402, Л-502, Л-1502, Л-2402, Л-3603

в 1/100 ДЛ₅₀. Длительность введения веществ в подостром опыте составляла 30 суток. Через 24 ч после окончания подострого воздействия ксенобиотиков и последующей легкой анестезии эфиром животных умерщвляли методом цервикальной дислокации.

Параметры связывания (константы диссоциации K_d и максимальное число мест связывания V_{max}) лигандов моноаминергических рецепторов определяли методом равновесного связывания меченных тритием высокоаффинных лигандов рецепторами во фракции грубых синапсом головного мозга. Грубую синапсомальную фракцию выделяли по методу De Robertis [8].

Параметры связывания высокоаффинного антагониста α_1 -адренорецепторов ³H-WB4101 определяли методом D. U'Prichard et al. [9]. В качестве меченого лиганда использовали ³H-WB4101 фирмы «Amersham», Великобритания (0,55 или 1,48 ТБк/ммоль) в диапазоне концентраций от 0,4 до 9,6 нмоль.

Параметры связывания ³H- (дигидроалпренолола (1,41 или 2,11 ТБк/ммоль, «Amersham», Великобритания) β -адренорецепторами определяли методом D.V. Bylund, S.H. Snyder [10]. Диапазон концентраций составлял от 0,25 до 6,00 нмоль. Параметры связывания селективных лигандов серотониновых рецепторов изучали по методу S.J. Peroutka, S.H. Snyder [11]. В качестве селективного лиганда рецепторов первого типа (5-HT₁) использовали ³H-серотонин, диапазон концентраций которого составлял от 1,0 до 10,0 нмоль. Для характеристики рецепторов второго типа (5-HT₂) использовали ³H-спиперон (0,62 ТБк/ммоль, «Amersham», Великобритания), кривые насыщения строили в возрастающей концентрации от 0,15 до 1,5 нмоль.

Параметры связывания лигандов с моноаминергическими рецепторами вычисляли в координатах Скэтчарда по программе «Лиганд» (ХГМУ).

При изучении проницаемости мембран для Ca^{2+} использовали метод поглощения ⁴⁵Ca²⁺ мембранными фракциями. Мембраны ресуспендировали в специальной среде хранения, состоящей из глюкозы – 10 mM; NaCl – 140 mM; MgCl₂ – 0,1 mM, CaCl₂ – 0,1 mM, Нерес-Трис-20 mM [12]. Аликвоты переносили в среду инкубации (среда хранения с добавлением 5 μ Ci ⁴⁵CaCl₂). Калийзависимое поглощение проводили с добавлением 60 mM KCl. Инкубировали 20 мин при 37 °C, затем фильтровали с помощью Millipore (США) и промывали средой хранения с исключением глюкозы и добавлением 1 mM ЭДТА. В качестве «нулевой точки» использовали пробу с добавлением холодного ра-

диоактивного раствора и немедленной фильтрацией. Радиоактивность пробы пересчитывали на 1 мг мембранного белка [13].

Активность аденилатциклазы определяли в грубой синапсомальной фракции головного мозга по методу, описанному в работе [14], с незначительными модификациями; активность гуанилатциклазы – по методу, изложенному в работе [15]. Среда инкубации для определения активности аденилатциклазы включала 50 мкМ трис-НСl (рН 7,5), 6 мкМ MgCl₂, 10 мкМ креатинфосфата, 0,5 мг/мл креатинфосфокиназы, 10 мкМ теofilлина, 3 мкМ АТФ. Концентрация эффлектора NaF – 10 мкМ, изопротеренола – 10⁻³ М. При определении активности гуанилатциклазы использовали среду инкубации, содержащую 50 мкМ трис-НСl (рН 7,5), 4 мкМ MgCl₂, 4 мкМ креатинфосфата, 0,7 мг/мл креатинфосфокиназы, 10 мкМ теofilлина, 1 мкМ ГТФ. Реакцию инициировали добавлением биоматериала. Инкубацию проводили в течение 10 мин при 37 °C на водяной бане. Реакцию останавливали кипячением на водяной бане в течение 3 мин. В контрольные пробы субстрат (соответственно АТФ или ГТФ) добавляли после кипячения. Об активности аденилат- и гуанилатциклаз судили по накоплению продуктов ферментативной реакции (цАМФ и цГМФ).

Содержание циклических нуклеотидов определяли радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов реактивов фирмы Amersham.

Полученные данные статистически обрабатывали [16].

Результаты и их обсуждение. Обнаружено, что ПЭГ на основе диолов и триолов существенно влияли на параметры связывания высокоселективных лигандов с адренорецепторами. Они повышали средство и увеличивали максимальное количество мест связывания как высоко-, так и низкоаффинного пула β -адренорецепторов в коре головного мозга (табл. 1).

Учитывая, что влияние ПЭГ на средство рецепторов и V_{max} не всегда однонаправленно, предприняли попытку рассчитать силу действия медиатора. Как известно, на силу действия медиатора влияют три составляющие: количество медиатора в синаптической щели, средство рецепторов к медиатору и количество этих рецепторов. Поскольку в условиях эксперимента использовали одинаковые концентрации лиганда у обеих групп животных, правомерно определение силы действия медиатора как произведения K_c на V_{max} . Так как $K_c = 1/K_d$, тогда $C = V_{max}/K_d$, мкМ/мг [17]. Как показали результаты исследований, сила действия медиатора возрастала в

Таблиця 1. Влияние полиэтиленгликолей (1/100 ДЛ₅₀) на параметры связывания ³H-дигидроалпренолола β-адренорецепторами коры головного мозга крыс

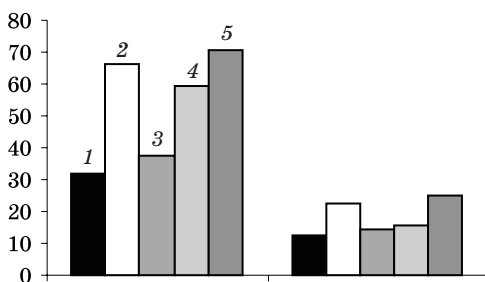
Вещество	Высокоаффинный пул		Низкоаффинный пул	
	K _d , нмоль	V _{max} , фмоль/мг ткани	K _d , нмоль	V _{max} , фмоль/мг ткани
Контроль	0,350±0,015	10,40±0,06	0,82±0,03	8,90±0,15
Л-202	0,170±0,006 [#]	17,30±0,26 [#]	0,490±0,012 [#]	13,80±0,42 ^{**}
Л-1502	0,250±0,006 ^{**}	20,40±0,35 [#]	0,590±0,007 ^{**}	15,20±0,38 [#]
Л-2402	0,230±0,008 ^{**}	19,70±0,43 [#]	0,530±0,015 ^{**}	17,40±0,26 [#]
Л-3603	0,260±0,012 [*]	18,60±0,56 [#]	0,65±0,02 ^{**}	15,60±0,30 [#]

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 и 5 * p<0,05; ** p<0,01; # p<0,001.

среднем на 84 % для высокоаффинного и на 57,8 % для низкоаффинного пула β-адренорецепторов (рис. 1).

Влияние ПЭГ на β-адренергическую трансмиссию зависело от молекулярной массы ПЭГ: чем меньше молекулярная масса, тем более выражен эффект. Возможно, это связано с разной их способностью проходить через гематоэнцефалический барьер.

С, мкМ/мг белка



Высокоаффинный пул Низкоаффинный пул

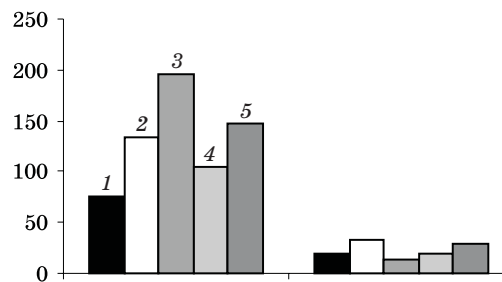
Рис. 1. Сила действия ³H-дигидроалпренолола на β-адренорецепторы в коре головного мозга под влиянием ПЭГ:

1 – контроль; 2 – Л-202; 3 – Л-3603; 4 – Л-2402; 5 – Л-1502

Несколько иным было влияние ПЭГ на α₁-адренорецепторы. Средство α₁-адренорецепторов по отношению к селективному антагонисту (³H-WB4101) после затравки ПЭГ также повышалось, но при этом уменьшалось количество способных активироваться рецепторов (табл. 2). Тем не менее сила действия

селективного лиганда на высокоаффинный пул α₁-рецепторов после воздействия гликолей была значительно выше, чем у интактных животных. Изменения в силе действия ³H-WB4101 на низкоаффинный пул α₁-адренорецепторов менее выражены по сравнению с высокоаффинным пулом (рис. 2). Зависимости между молекулярной массой и силой эффекта ПЭГ не обнаружено.

С, мкМ/мг белка



Высокоаффинный пул Низкоаффинный пул

Рис. 2. Сила действия ³H-WB4101 на α₁-адренорецепторы в коре головного мозга под влиянием ПЭГ (p<0,05):

1 – контроль; 2 – Л-202; 3 – Л-3603; 4 – Л-2402; 5 – Л-1502

Данные литературы относительно влияния норадреналина на возбудимость головного мозга достаточно противоречивы. Многие авторы разделяют мнение о гетерогенности функциональных эффектов биогенных моноаминов [5, 18]. Они зависят как от типа рецепторов биогенного амина, так и от

Таблиця 2. Влияние полиэтиленгликолей (1/100 ДЛ₅₀) на параметры связывания ³H-WB4101 α₁-адренорецепторами коры головного мозга крыс

Вещество	Высокоаффинный пул		Низкоаффинный пул	
	K _d , нмоль	V _{max} , фмоль/мг белка	K _d , нмоль	V _{max} , фмоль/мг белка
Контроль	2,26±0,30	170,4±5,8	4,20±0,18	78,9±3,6
Л-202	0,600±0,017 ^{**}	80,6±2,5 [#]	1,75±0,04 [#]	56,3±1,7 [*]
Л-1502	0,580±0,038 ^{**}	85,6±1,2 [#]	1,45±0,07 [#]	42,3±1,4 ^{**}
Л-2402	0,700±0,025 ^{**}	73,8±4,5 [#]	1,90±0,06 [#]	37,8±2,7 ^{**}
Л-3603	0,35±0,01 ^{**}	68,4±3,4 [#]	2,05±0,08 ^{**}	28,4±3,2 [#]

структуры головного мозга. Полагают, что возбуждающие эффекты норадреналина в головном мозге реализуются через α_1 -адренорецепторы [19], а тормозные – через β -адренорецепторы [20].

Полученные нами результаты свидетельствуют об усилении ПЭГ норадренергической нейротрансмиссии как через β -, так и через α_1 -адренорецепторы в коре головного мозга крыс. Следует отметить, что количество α_1 -адренорецепторов в коре головного мозга значительно превышает количество β -адренорецепторов. Это дает возможность предположить, что эффекты норадреналина в коре головного мозга осуществляются в основном через α_1 -адренорецепторы. Учитывая данные литературы о реализации возбуждающих эффектов норадреналина через α_1 -адренорецепторы, а тормозящих – через β -адренорецепторы, можно предположить преобладание возбуждающих эффектов норадреналина в коре головного мозга крыс, подвергнутых воздействию ПЭГ.

При изучении влияния ПЭГ на серотонинергические процессы было обнаружено, что исследованные ксенобиотики в 1,5–2,0 раза снижали сродство и на 17–36 % – количество 5-НТ2-серотониновых рецепторов (табл. 3), в результате чего сила действия медиатора снижалась в 2,5 раза.

Таблица 3. Влияние полиэтиленгликолей (1/100 ДЛ₅₀) на параметры связывание ³H-спиперона 5-НТ2-серотониновыми рецепторами коры головного мозга крыс

Вещество	Высокоаффинный пул		Низкоаффинный пул	
	K _d , нмоль	B _{max} , фмоль/мг белка	K _d , нмоль	B _{max} , фмоль/мг белка
Контроль	0,180±0,003	73,4±1,6	0,500±0,012	60,2±1,7
Л-202	0,28±0,01**	46,0±1,2 [#]	0,70±0,02 [#]	44,2±1,1**
Л-1502	0,35±0,02**	49,3±2,7**	0,63±0,02 [#]	52,6±1,3*
Л-2402	0,26±0,08**	60,4±1,3**	0,87±0,015 [#]	45,0±1,6**
Л-3603	0,240±0,012**	65,2±0,6*	0,68±0,04 [#]	49,3±0,9**

Полагают, что серотониновые рецепторы второго типа (5-НТ2) опосредуют поведенческие и другие эффекты разных фармакологических препаратов, которые влияют на серотонинергические системы [21]. Сейчас известно, что 5-НТ2 реализуют в ЦНС процессы возбуждения [22]. Снижение сродства и уменьшение количества 5-НТ2-рецепторов в коре головного мозга после воздействия ПЭГ свидетельствуют о снижении процессов возбуждения, реализуемых через серотониновые рецепторы.

Сродство 5-НТ1-серотониновых рецепторов под влиянием ПЭГ повышалось, но при этом снижалось B_{max} (табл. 4), поэтому сила действия медиатора практически не изменялась.

Серотонин оказывает ингибирующие эффекты через 5-НТ1-серотониновые рецепторы. Показано, что активация 5-НТ1 рецепторов приводит к ингибированию эпилептоформной активности [21]. В связи с этим повышение сродства указанных рецепторов к серотонину приводит к снижению активности серотониноцептивных нейронов.

Все изученные ПЭГ достоверно снижали содержание цАМФ и активность аденилатциклазы, при этом активность гуанилатциклазы и содержание цГМФ повышались (табл. 5).

Следует отметить, что процент снижения активности аденилатциклазы был менее выражен, чем процент снижения содержания цАМФ, а повышение активности гуанилатциклазы было более существенным, чем повышение концентрации цГМФ. Например, под влиянием Л-2402 активность аденилатциклазы снижалась на 16 %, а концентрация цАМФ – на 42 %, активность гуанилатциклазы возрастала на 126 %, а содержание цГМФ – всего лишь на 62 %. Эти результаты свидетельствуют об усилении распада циклических нуклеотидов под влиянием исследованных ксенобиотиков. При этом величина соотношения существенно снижалась с 10,6 для контрольных животных до 2,2 после воздействия Л-402 (в среднем до 3,4).

Таблица 4. Влияние полиэтиленгликолей (1/100 ДЛ₅₀) на параметры связывания ³H-серотонина 5-НТ1-серотониновыми рецепторами коры головного мозга крыс

Вещество	K _d , нмоль	B _{max} , фмоль/мг белка
Контроль	3,50±0,20	108,2±1,6
Л-202	1,75±0,23**	93,6±1,5**
Л-1502	2,40±0,32*	80,4±3,2**
Л-3603	2,60±0,30*	89,2±1,7**

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

При изучении влияния фармакологических препаратов, изменяющих соотношение цАМФ/цГМФ, на резистентность животных к острой гипоксии [23] было обнаружено, что

Таблица 5. Влияние полиэтиленгликолей (1/100 ДЛ₅₀) на содержание цАМФ и цГМФ, уровни базальной активности аденилат- и гуанилатциклазы в коре головного мозга крыс (n=6)

Вещество	Аденилатциклаза, пмоль/(мг белка·мин)	цАМФ, фмоль/мг ткани	Гуанилатциклаза, пмоль/(мг белка·мин)	цГМФ, фмоль/мг ткани
Контроль	106,8±10,2	480,3±17,5	70,0±4,1	45,4±1,2
Л-402	67,1±2,4**	220,8±2,4 [#]	160,1±12,8 [#]	99,3±3,6 [#]
Л-503	69,0±1,3**	315,6±21,7 [#]	149,3±22,1**	87,6±2,5 [#]
Л-2402	89,8±1,7*	340,6±32,5 [#]	158,2±20,1**	73,4±3,1 [#]
Л-1502	72,4±2,6**	280,4±27,2 [#]	184,1±27,2**	85,2±2,9 [#]

средства, повышающие величину соотношения цАМФ/цГМФ, снижают выживаемость животных, а средства, снижающие эту величину, повышают выживаемость. Та же закономерность была выявлена и для других экстремальных воздействий. Возможно, изменения в системе циклических нуклеотидов, развивающиеся в результате токсического воздействия ПЭГ, являются механизмами адаптации животных к экстремальным условиям.

Для выяснения причины снижения активности аденилатциклазы у крыс, затравленных ПЭГ, определяли не только базальную активность аденилатциклазы, но и активность фермента на фоне стимулирующего влияния изопротеренола и фтористого натрия.

Изопротеренол относится к группе катехоламинов и оказывает стимулирующее действие на β-адренорецепторы, то есть он имитирует эффекты норадреналина. Помимо гормонов, сильным активирующим действием на аденилатциклазу обладает NaF. В отличие от гормонов, NaF действует только в бесклеточных системах, по-видимому, непосредственно влияя на каталитическую субъединицу. Фтористый натрий широко используют для выявления полной активности препаратов аденилатциклазы из различных тканей. Базальную и модулируемую аденилатциклазную активность изучали на препаратах мембран синапсом мозга. В ходе эксперимента было обнаружено, что в синапсоматозах головного мозга контрольных животных изопротеренол повышал активность фермента всего лишь на 4 % (табл. 6).

Таблица 6. Влияние ксенобиотиков на активность аденилатциклазы в препаратах мембран синапсоматоза мозга крыс, нмоль/(мг белка·мин) (n=6)

Вещество, 1/100 ДЛ ₅₀	Активность		
	базальная	индуцированная изопротеренолом	индуцированная NaF
Контроль	1,080±0,013	1,117±0,018	1,79±0,08
Лд-303	0,530±0,011	0,500±0,002	0,820±0,009
Л-1601	0,420±0,003	0,420±0,001	0,71±0,04

Примечание. p<0,001.

Полученные результаты согласуются с данными о преобладании α₁-адренорецепторов в коре головного мозга над β-адренорецепторами. Этот факт дает возможность предположить, что эффекты норадреналина в коре головного мозга осуществляются в основном через α₁-адренорецепторы.

У животных, затравленных ПЭГ, изопротеренол не оказывал стимулирующего влияния на аденилатциклазу синапсоматоза головного мозга, что может быть связано или со снижением количества β-адренорецепторов у этих животных, или с нарушением индукторных связей между рецептором и сопрягающей субъединицей.

Добавление в среду инкубации NaF повысило активность аденилатциклазы в препаратах синапсоматоза головного мозга как контрольной, так и опытной групп животных (в среднем на 60 %). Но по абсолютной величине активность аденилатциклазы в головном мозге крыс, затравленных ПЭГ, была более чем в два раза ниже по сравнению с контролем, что может указывать на снижение синтеза этого фермента.

Полученные результаты (табл. 7) свидетельствуют о снижении проницаемости мембран клеток головного мозга под влиянием Лд-303, Л-1601 «Р» и мембран гепатоцитов печени под влиянием Л-1601 «Р».

K⁺-стимулируемое поглощение Ca²⁺ отражает проницаемость мембран в условиях полной их деполяризации высокими концентрациями K⁺. Высокие концентрации K⁺ в среде могут имитировать действие медиа-

Таблиця 7. Влияние ксенобиотиков (1/100 ДЛ₅₀) на поглощение ⁴⁵Ca²⁺ препаратами мембран печени и мозга белых крыс, имп/(мин·мг белка)

Вещество	Головной мозг		Печень	
	базальное поглощение	K ⁺ -стимулируемое поглощение	базальное поглощение	K ⁺ -стимулируемое поглощение
Контроль	11361,3±211,4	24021,7±324,8	6721,8±118,2	8139,2±163,4
Лд-303	8037,5±165,3*	16479,6±296,8*	6875,3±148,4	9465,7±184,6*
Л-1601 «Р»	4060,7±139,8*	5900,6±254,9*	2146,4±105,8*	4515,7±252,8*

* p<0,001.

торов, которые изменяют проницаемость мембран одновременно или вследствие деполаризации. Лд-303 и Л-1601 «Р» снижали K⁺-стимулируемое поглощение Ca²⁺ мембранами головного мозга. В печени их влияние было противоположным: Лд-303 на 16 % повышал, а Л-1601 «Р» в 1,8 раза понижал K⁺-стимулируемое поглощение Ca²⁺ мембранами гепатоцитов.

В норме осуществляется очень жесткая регуляция внутринейронального свободного Ca²⁺, поддерживающая уровень свободного Ca²⁺ ниже 0,1 мМ [24]. Концентрация внутриклеточного кальция может изменяться как в результате входа внеклеточного Ca²⁺, так и мобилизации его внутриклеточных депо. Внеклеточный Ca²⁺ может поступать в нейрон посредством потенциалзависимых кальциевых каналов, при деполаризации нейрона, путем активации ионотропных каналов глутаматных рецепторов [25]. Мобилизация внутриклеточного Ca²⁺ медируется путем активации фосфатидилинозитольной системы.

Полученные данные свидетельствуют об ослаблении ПЭГ-влияния тех медиаторов и гормонов, которые реализуют свои эффекты за счет непосредственного изменения проницаемости мембран для Ca²⁺.

Возможно, что у животных, подвергнутых воздействию гликолей, быстрое изменение концентрации внутриклеточного Ca²⁺ обеспечивается в основном за счет внутриклеточных депо, что подтверждается данными о влиянии гликолей на содержание циклических нуклеотидов (см. табл. 1).

Как известно, повышение концентрации внутриклеточного Ca²⁺ медирует образование цГМФ [26] и ингибирует активность аденилатциклазы [5]. Понижение гликолями концентрации цАМФ и повышение ими содержание цГМФ в коре головного мозга на фоне снижения проницаемости синаптических мембран к ионам кальция дает основание предполагать усиление нейротрансмиссии, реализуемой через фосфатидилинозитольную систему.

Выводы

Данные о роли различных типов рецепторов биогенных аминов в регуляции возбудимости головного мозга дает основание предположить, что в коре головного мозга крыс, подвергнутых воздействию ПЭГ, преобладают возбуждающие эффекты норадреналина и снижены процессы возбуждения, реализуемые через серотониновые рецепторы.

Данные о снижении ПЭГ-базальной и K⁺-стимулируемой проницаемости мембран для ионов кальция свидетельствуют об ослаблении ими влияния тех медиаторов и гормонов, которые реализуют свои эффекты за счет непосредственного изменения проницаемости мембран для Ca²⁺.

Обнаруженные изменения в содержании циклических нуклеотидов в коре головного мозга на фоне снижения проницаемости синаптических мембран к ионам кальция дают основание предполагать усиление нейротрансмиссии, реализуемой через фосфатидилинозитольную систему.

Снижение проницаемости мембран для Ca²⁺, возможно, является одним из механизмов защиты организма от высоких концентраций внутриклеточного Ca²⁺.

Полученные результаты подтверждают активацию гуанилатциклазной и ингибирование аденилатциклазной мессенджерных систем, что, с одной стороны, указывает на преобладание процессов возбуждения над процессами торможения в головном мозге, с другой – обеспечивает выживание животных в экстремальных условиях токсификации организма.

Снижение эффективности аденилатциклазной мессенджерной системы у крыс, подвергнутых воздействию ПЭГ, вызвано как нарушениями в системе β-адренорецепторного аппарата синапсом, так и уменьшением абсолютного количества аденилатциклазы, что, очевидно, связано с ингибированием экспрессии генетического аппарата, сопровождающейся снижением синтеза этого фермента de novo.

Список літератури

1. *Попова Л.Д.* Влияние диолов на антиоксидантную систему эритроцитов. Сб. научн. тр. «Гигиена населенных мест». К., 2000; 37: 117–120.
2. *Кучеренко Н.Е., Васильев А.Н.* Липиды. К.: Вища школа, 1985. 247 с.
3. *Попова Л.Д.* Влияние полиэтиленгликолей на активность ферментов мембран митохондрий. Мат. науч.-практ. конф. «Региональные проблемы охраны здоровья населения Центр. Черноземья». Белгород, 2000: 580–584.
4. *Денисов В.М., Рукавишников С.М., Жуков В.И.* Биохимия миокарда, пораженного адреналином. Харьков: Оригинал, 1999. 184 с.
5. *Сергиенко Н.Г., Грищенко В.И., Логинова Г.А.* Биогенные моноамины и возбудимость головного мозга. К.: Наук. думка, 1992. 148 с.
6. *Буданцев А.Ю.* Моноаминергические системы мозга. М.: Наука, 1976. 192 с.
7. *Белова Т.И., Голубева Е.Л., Судаков В.К.* Гомеостатические функции locus coeruleus (синего пятна). М.: Наука, 1980. 117 с.
8. *Hajos F.* An improved method for the preparation of synaptosomal fraction in high purity. Brain Res. 1975; 93: 485–489.
9. *U'Prichard D., Reisine T., Yamamura S., Mason S. et al.* Differential super sensitivity of beta-receptor subtypes in rat cortex and cerebellum after central noradrenergic denervation. Life Sci. 1979; 26: 355–364.
10. *Bylund D.B., Snyder S.H.* Beta-adrenergic receptor binding in membrane preparations from mammalian brain. Mol. Pharmac. 1979; 12: 568–580.
11. *Peroutka S.J., Snyder S.H.* Multiple serotonin receptors: differential binding of ³H-5-hydroxytryptamine, ³H-lysergic acid diethylamide and ³H-spiperidol. Mol. Pharmacol. 1979; 16: 687–699.
12. *Романенко В.Д.* Физиология кальциевого обмена. К.: Наук. думка, 1975. 264 с.
13. *Кравцов Т.М., Райский Г.Г., Орлов С.Н.* Транспорт кальция в синапсомы и субклеточные мембранные фракции головного мозга: влияние оксидных пептидов. Биохимия 1982; 44, 12: 2006–2014.
14. *Ткачук В.А., Балденков Г.Н., Щеглова М.В.* Соотношение скоростей синтеза и распада циклического аденозин-3', 5'-монофосфата в скелетных мышцах кролика. ДАН СССР 1976; 228, 2: 490–493.
15. *Чирков Ю.Ю., Тыщук И.А., Белушкина Н.Н., Северина И.С.* Гуанилатциклаза тромбоцитов крови человека. Биохимия 1987; 52, 6: 956–963.
16. *Лакин Г.Ф.* Биометрия. М.: Высшая школа, 1990. 154 с.
17. *Сергиенко Н.Г., Кратенко Р.И.* Особенности параметров связывания ³H-серотонина с серотониновыми рецепторами первого типа в эпилептогенных структурах головного мозга крыс. Проблемы криобиологии 1977; 3: 42–45.
18. *Deransart C., Vercueil L., Marescaux C., Depaulis A.* The role of basal ganglia in the control of generalized absence seizures. Epilepsy Res. 1988; 32, 1–2: 213–223.
19. *М'ясоєдов В.В., Жуков В.І., Гонкалов В.Г. та ін.* Моноамінергічні механізми потенційної судомної готовності головного мозку. Харків: ХДМУ, 2000. 222 с.
20. *Сергиенко Н.Г., Мясоєдов В.В., Гонкалов В.Г.* Моноаминергические системы: медиаторно-рецептивные взаимодействия в генезе потенциальной судорожной готовности. Биологически активные вещества в регуляции функций мозга: Сб. науч. тр. Харьков: ХМИ, 1993: 3–7.
21. *Хухо Ф.* Нейрохимия: основы и принципы. М.: Мир, 1990. 384 с.
22. *Saldago-Comminssariat D., Alhadni K.A.* Serotonin inhibits epileptiform discharge by activation of 5-HT 1A receptors in CA1 pyramidal neurons. Neuropharmacol. 1997; 36, 11–12: 1705–1712.
23. *Кожемяка Л.А., Коростовцев Д.С.* Динамика соотношения клеточных медиаторов адрен- и холинергических систем (цАМФ-цГМФ) в механизмах адаптации к гипоксии. ДАН СССР 1977; 237, 6: 1519–1521.
24. *Siesjo B.K.* Historical overview. Calcium, ischemia and death of brain cells. Ann. N.Y Acad. Sci. 1988; 522: 638–661.
25. *Miller R.J., Murphy S.N., Glaum S.R.* Neuronal Ca²⁺ channels and their regulation by excitatory amino acids. Ann. N.Y Acad. Sci. 1989; 523: 638–661.
26. *Novelli A., di Porzio U.* Excitatory amino acid response in cultured rat striatal neurons results in a developmentally regulated cGMP formation. Jnt. J. Dev. Neurosci. 1993; 11, 4: 425–429.

ВПЛИВ ПОЛІЕТИЛЕНГЛІКОЛІВ НА ПРОЦЕСИ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ

В.І. Жуков, Л.Д. Попова

Вивчено вплив гліколів на параметри зв'язування рецепторів біогенних амінів (катехоламінів і серотоніну), проникність мембран для іонів кальцію, вміст циклічних нуклеотидів і ферментів їх синтезу в головному мозку щурів. Виявлено, що ПЕГ посилювали норадренергічну трансмісію у корі головного мозку як через β-, так і через α₁-адренорецептори. Поліетиленгліколі підвищували спорідненість 5-НТ1- та зменшували спорідненість 5-НТ2-серотонінових рецепторів, зменшуючи В_{max} обох типів рецепторів. Виявлено зниження проникності мембран головного мозку для Ca²⁺, активацію гуанілатциклазної та гальмування аденілатциклазної месенджерних систем у токсикованих ПЕГ щурів.

Ключові слова: поліетиленгліколі, біогенні аміни, рецептори, іони кальцію, аденілатциклаза, гуанілатциклаза, циклічні нуклеотиди.

INFLUENCE OF POLYETHYLENE GLYCOLS ON NEURONAL AND HUMORAL PROCESSES

V.I. Zukov, L.D. Popova

The influence of polyethylene glycols (PEG) on the parameters of binding biogenic amine receptors, Ca^{2+} membrane permeability, the content of cyclic nucleotides and enzymes of their synthesis in rat brain was studied. PEG was found to stimulate the noradrenergic transmission through both β - and α_1 -adrenoceptors in rat cortex. PEG increased the affinity of 5HT₁- and decreased that of 5HT₂-serotonergic receptors, diminishing B_{max} of both types of receptors. The decrease of brain membrane permeability to Ca^{2+} , the activation of guanylate cyclase messenger system and the inhibition of adenylyate cyclase one in rats exposed by PEG were found.

Key words: polyethylene glycols, biogenic amines, receptors, calcium ions, adenylyate cyclase, guanylate cyclase, cyclic nucleotides.

Поступила 24.12.03

СОДЕРЖАНИЕ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ИММУННОМ ВОСПАЛЕНИИ

*А.Н. Шевченко**Харьковский государственный медицинский университет*

Развитие хронического иммунного воспаления у крыс сопровождалось фазным повышением содержания Г-КСФ и ГМ-КСФ в периферической крови. При этом достоверное увеличение содержания Г-КСФ происходило на 3-и, 7-е и особенно 21–28-е сутки, а ГМ-КСФ – на 1-е и 3-и сутки с пиком на 3-и.

Ключевые слова: воспаление, гемопоэз, колониестимулирующие факторы.

В предыдущих исследованиях нами изучено содержание гемопоэтических колониестимулирующих факторов (КСФ) – гранулоцитарного (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагального (ГМ-КСФ) – в крови на моделях острого инфекционного [1], хронизирующего карагиненового асептического [2] и хронического гранулематозного [3] воспаления у крыс начиная с 6-го часа и по 28-е сутки. Существенное значение имеет исследование содержания Г-КСФ и ГМ-КСФ в динамике при хроническом иммунном воспалении и сравнение его с таковым при хроническом неиммунном (гранулематозном) воспалении. Это и явилось целью настоящего исследования.

Материал и методы. Опыты поставлены на 54 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Воспаление типа адьювантного артрита вызывали введением в субплантарный апоневроз полного адьюванта Фрейнда в дозе 0,1 мл [4].

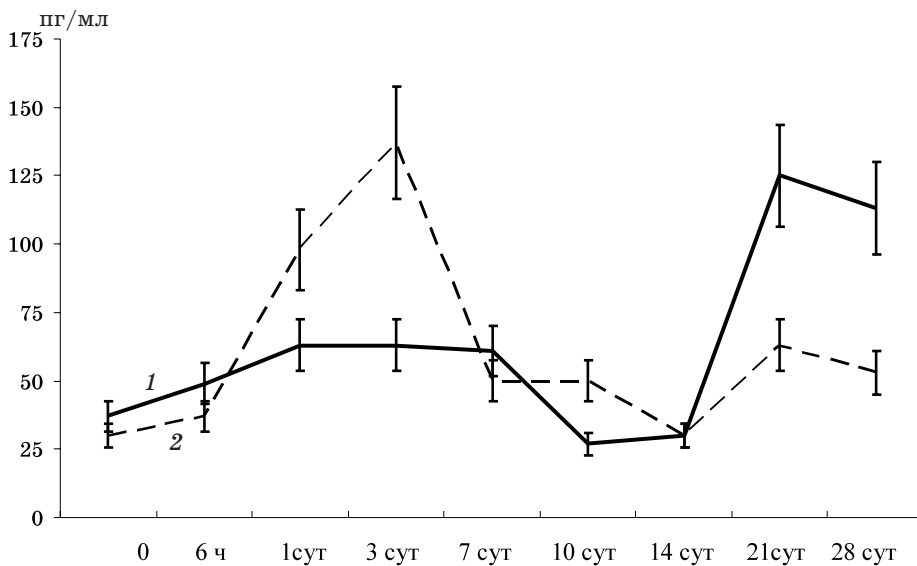
В динамике воспаления начиная с 6-го часа и до 28-х суток исследовали содержание Г-КСФ и ГМ-КСФ в периферической крови иммуноферментным методом с помощью соответствующих тест-систем производства Peninsula (США) и ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург) на фотоэлектрическом анализаторе АИФ-Ц-01С ПО «Витязь» (Россия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Содержание Г-КСФ имело тенденцию к повышению к 6-му часу и 1-м суткам в 1,3 и 1,6 раза, было достоверно увеличено на 3-и и 5-е сутки в 1,6 и 1,5 раза, характеризовалось тенденцией к снижению к 10-м и 14-м суткам в 1,4 и 1,2 раза и повторным значительным увеличением на 21-е и 28-е сутки в 3,4 и 3,1 раза (рисунок).

Содержание ГМ-КСФ значительно увеличивалось на 1-е и 3-и сутки в 3,1 и 4,4 раза, практически возвращалось к исходному на 14-е и имело тенденцию к увеличению на 21-е и 28-е сутки в 2,0 и 1,7 раза.

Таким образом, развитие хронического иммунного воспаления у крыс сопровождалось фазным повышением содержания Г-КСФ и ГМ-КСФ в периферической крови. При этом достоверное увеличение содержания Г-КСФ происходило на 3-и и 7-е и особенно на 21–28-е сутки, а ГМ-КСФ – на 1-е и 3-и сутки с пиком на 3-и. Как уже указывалось [1–3], содержание КСФ в крови, по видимому, отражает соотношение между их продукцией и расходом (связыванием со специфическими рецепторами на костно-



Содержание Г-КСФ (1) и ГМ-КСФ (2) в периферической крови крыс в динамике хронического иммунного воспаления

мозговых клетках-предшественниках и зрелых лейкоцитах). При хроническом иммунном воспалении в ранние («нейтрофильные») сроки воспаления расхождение Г-КСФ преобладает над его продукцией, в более поздние («моноцитарные») сроки это относится к ГМ-КСФ.

Представляет интерес сравнение содержания Г-КСФ и ГМ-КСФ в периферической крови крыс при хроническом иммунном и неиммунном воспалении. При неиммунном воспалении достоверное увеличение содержания Г-КСФ также наблюдалось на 3-и сутки, но было более стойким (продолжалось до 28-х суток) и значительным (увеличивалось в 10,2 и 9,9 раза на 14-е и 28-е сутки, соответствующие пикам увеличения). Содержание ГМ-КСФ увеличивалось раньше – уже на 6-й час и также было более продолжительным (до 10-х суток) и значительным (в 7,4 раза на 1-е сутки и в 8,6 раза на 7-е) [3]. Это, по-видимому, обусловлено разницей в количественной динамике лейкоцитов в периферической крови: при хроническом иммунном воспалении более выражена лимфоцитарная, при неиммунном – моноцитарная реакция, а моноциты являются основными продуцентами КСФ [5–10].

ГМ-КСФ оказывает широкое воздействие на клетки крови, участвующие в противомикробном ответе. Он способен увеличивать выживаемость нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов за счет торможения апоптоза. Кроме того, данный цитокин увеличивает адгезивные свойства нейтрофилов, усиливает их фагоцитоз и дегрануляцию, а также синтез лейкотриена B_4 , высвобождение арахидоновой кислоты. Кроме того, увеличивает

сыя регенерация супероксиданион радикала и антителозависимая клеточная цитотоксичность. ГМ-КСФ способен увеличить респираторный взрыв нейтрофилов, как адгезированных к поверхности эндотелия, так и находящихся в суспензии, однако прямо активируются лишь адгезированные клетки. Интересно, что в низких концентрациях ГМ-КСФ способствует подвижности нейтрофилов, а в высоких – тормозит ее. Это способствует накоплению нейтрофилов в очаге воспаления, отличающемся наличием клеток, продуцирующих ГМ-КСФ. ГМ-КСФ может взаимодействовать с клетками моноцитомакрофагального ростка, увеличивая фагоцитарную и антителозависимую цитотоксичность, а также противогрибковую активность. Он повышает экспрессию молекул второго класса главного комплекса гистосовместимости, равно как и продукцию ФНО и ИЛ-1. Эти молекулы способны значительно усилить системные воспалительные проявления. ГМ-КСФ способен побуждать моноциты-макрофаги синтезировать Г-КСФ, моноциты – синтезировать М-КСФ и нейтрофилы – синтезировать ИЛ-6 и ИЛ-8. Назначение ГМ-КСФ здоровым добровольцам приводит к повышению адгезии эозинофилов с увеличением функциональной активности бета-1 и бета-2 интегринов [5–10].

Воздействие Г-КСФ на зрелые клетки в основном ограничено нейтрофилами. Этот цитокин повышает продукцию супероксиданион радикала нейтрофилами. *In vitro* Г-КСФ способен увеличивать экспрессию CD11b, CD18, CD35, CR1, рецепторов для C3b и IgA, а также увеличивать аффинность адгезивной молекулы LAM-1. Кратковременное назна-

чение Г-КСФ *in vivo* увеличивает экспрессию таких молекул адгезии, как CD11b и LAM-1 на нейтрофилах. В то же время длительное назначение снижает ее. Г-КСФ подобно ГМ-КСФ способен увеличивать респираторный взрыв в адгезированных нейтрофилах, но не

в нейтрофилах, находящихся в суспензии. Антителозависимая цитотоксичность нейтрофилов повышается при введении Г-КСФ *in vitro* и *in vivo*. Г-КСФ увеличивает способность нейтрофилов ингибировать грибы рода *Candida in vitro* и *in vivo* [5–10].

Список литературы

1. Клименко Н.А., Шевченко А.Н. Содержание гемопоэтических колониестимулирующих факторов в периферической крови крыс при инфекционном воспалении. *Эксперим. і клін. медицина* 2004; 2: 86–88.
2. Клименко Н.А., Шевченко А.Н. Содержание гемопоэтических колониестимулирующих факторов в периферической крови крыс при карагиненовом асептическом воспалении. *Эксперим. і клін. медицина* 2004; 1: 13–15.
3. Клименко Н.А., Шевченко А.Н. Содержание гемопоэтических колониестимулирующих факторов в периферической крови крыс при хроническом гранулематозном воспалении. *Эксперим. і клін. медицина* 2004; 3: 337–339.
4. Чернух А.М. Воспаление: Очерки патологии и экспериментальной терапии. М.: Медицина, 1879. 448 с.
5. Zwiertzina H. GM – CSF State of the Art and Future Perspectives. *Eur. J. Cancer*. 1999; 3: 51.
6. Gasson J.S. Molecular physiology of granulocyte-macrophage colony-stimulating factors. *Blood* 1991; 77: 1131–1145.
7. Lienske G.J., Cebon J., Morstyn G. Characterization of the clinical effects after the first dose of bacterially synthesized recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1989; 74: 2634–2643.
8. Lord B.L., Bronchud M.H., Owens S. *et al.* The kinetics of human granulopoiesis following treatment with granulocyte colony-stimulating factor *in vivo*. *Proc. Natl Acad. Sci.* 1989; 86: 9499–9503.
9. Morstyn G., Burgess A.W. Hemopoietic growth factors: a review. *Cancer Res.* 1988; 45: 5624–5637.
10. Platzner E. Human hemopoietic growth factors. *Eur. J. Haematology* 1989; 42: 1–15.

ВМІСТ ГЕМОПОЕТИЧНИХ КОЛОНІЄСТИМУЛЮЮЧИХ ФАКТОРІВ У ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ІМУННОМУ ЗАПАЛЕННІ

О.М. Шевченко

Розвиток хронічного імунного запалення у щурів супроводжувався фазним підвищенням вмісту Г-КСФ і ГМ-КСФ у периферичній крові. При цьому достовірне збільшення вмісту Г-КСФ відбувалося на 3-тю, 7-му і особливо на 21–28-му добу, а ГМ-КСФ – на 1-шу і 3-тю добу з піком на 3-тю.

Ключові слова: запалення, гемопоез, колонієстимулюючі фактори.

THE LEVELS OF HAEMOPOIETIC COLONY-STIMULATING FACTORS IN PERIPHERAL BLOOD OF RATS DURING CHRONIC IMMUNE INFLAMMATION

A.N. Shevchenko

The development of chronic immune inflammation in rats was accompanied by the phase increase of levels of G-CSF and GM-CSF in peripheral blood. It was determined that the reliable increase of level of G-CSF was on the 3-rd and 7-th days and especially on the 21–28-th days and GM-CSF on the 1-st and 3-rd days with peak elevation on 3-rd day.

Key words: inflammation, haemopoiesis, colony-stimulating factors.

Поступила 08.07.04

СОСТОЯНИЕ МИКРОСОМАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ У ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ПОЛИОЛОВ НА ОСНОВЕ ГЛИКОЛЕЙ

Е.В. Сиренко, Н.А. Ващук

*Харьковская медицинская академия последипломного образования
Харьковский государственный медицинский университет*

Исследовано состояние параметров микросомального окисления под воздействием полиолов. Установлена способность органических смесей нарушать энергетический метаболизм клетки и увеличивать параметры микросомального окисления.

Ключевые слова: микросомальное окисление, полиолы, цитохромы, энергетический метаболизм.

Развитие современной промышленности характеризуется интенсификацией производственных технологий и широким внедрением вновь синтезированных продуктов органической химии в народное хозяйство. Эти тенденции вызывают необходимость выяснения неспецифических механизмов токсического действия синтезированных веществ и соединений, так как влияние малоизученных вредных воздействий ксенобиотиков на организм человека постоянно нарастает [1, 2]. К недостаточно изученным продуктам органической химии относится тормозная жидкость для использования в условиях севера, токсиколого-гигиеническая характеристика которой в литературе отсутствует. Тормозная жидкость (ТЖ) является сложной смесью монометилловых эфиров полиоксиэтиленгликоля, которую получают в реакции присоединения оксида этилена к метанолу в присутствии гидроксида натрия.

В условиях неблагоприятного влияния окружающей среды на организм целесообразно проведение оценки степени его резистентности к повреждающим факторам на уровне микросомальной оксидазной системы. Известно, что в условиях микросомального окисления токсические вещества подвергаются дезинтоксикации путем гидроксилирования, окисления, дезаминирования и т. п. [3]. В результате ксенобиотики становятся более полярными, растворимыми и, преобразуясь в парные соединения с метаболитами нормального обмена веществ, выводятся из организма.

Целью данной работы являлось исследование состояния параметров микросомального окисления под воздействием ТЖ для северного исполнения в условиях подострого опыта.

Материал и методы. Для проведения подострого опыта были использованы самцы и самки белых крыс линии Вистар в группах по 15 животных, которых подвергали пероральной заправке водными растворами вещества в дозе $1/100$ ДЛ₅₀, которая соответствует 0,117 г/кг вещества, в течение 35 дней. Образцы многокомпонентной смеси (ТЖ) были предоставлены ПО «Капролактама» (г. Дзержинск, Кировоградская обл.).

Мембраны эндоплазматического ретикулума выделяли по методу S.A. Komoth, K.A. Narayan (1972), потребление кислорода регистрировали при помощи закрытого платинового кислородного электрода Кларка (1964) на полярографе ПА-3 (ВНР). НАДФ·Н-цитохром-с-редуктазную активность регистрировали на двухлучевом спектрофотометре «Specord UV VIS» (ГДР) по методу L. Ernster et al. (1962). Цитохромы b₅ и P₄₅₀ определяли в суспензии микросом по методу T. Omura, R. Sato (1964). Для определения скорости реакции окислительного деметилирования суспензию микросом добавляли в среду инкубации, индуцировали ее НАДФ, а р-нитрофенол определяли на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 436 нм. Полученные данные обработали с применением критерия Стьюдента–Фишера, χ^2 и критерия Вилкоксона.

Результаты и их обсуждение. Прежде всего изучали ферментативную систему микросомальной мембраны печени крыс, получавших $1/100$ ДЛ₅₀ органической смеси (табл. 1).

В связи с тем, что ферментативная система микросомальной мембраны является главным функциональным звеном, участвующим в биотрансформации ксенобиотиков, было изучено влияние ТЖ на активность НАДФ·Н- и НАД·Н-редуктаз, как на

Таблиця 1. Состояние О-деметилазной, НАДФ·Н-, НАД·Н-цитохром-с-редуктазной активности микросом печени крыс, получавших 1/100 ДЛ₅₀ тормозной жидкости (ТЖ) (M±m)

Показатель	Контроль	ТЖ
О-деметилаза, нмоль р-нитрофенола /1 мин·мг белка	8,1±0,4	16,74±1,50*
НАДФ-цитохром-с-редуктаза, нмоль цитохрома с /1 мин·мг белка	186,0±18,3	293,0±29,1*
НАД·Н-цитохром-с-редуктаза, нмоль цитохрома с /1 мин·мг белка	936,0±19,4	1317,0±56,3*

* p<0,05.

начальный участок электронно-транспортной цепи. Установлено, что влияние многокомпонентной органической смеси на микросомы печени крыс увеличивало интенсивность деметилирования в два раза по сравнению с контролем. Аналогичное действие ТЖ оказывала на обе электронно-транспортные цепи – цитохром-с-редуктазная активность достоверно повышалась.

Результаты исследования скорости эндогенного дыхания, окисления НАДФ·Н и НАД·Н в присутствии ЭДТА представлены в табл. 2.

Таблиця 2. Уровни потребления кислорода микросомами печени крыс при воздействии 1/100 ДЛ₅₀ ТЖ (M±m)

Показатель, нмоль O ₂	Контроль	ТЖ
Скорость эндогенного дыхания	1,29±0,30	2,95±0,31*
Скорость окисления НАДФ·Н	3,24±0,29	7,59±0,92*
Скорость окисления НАДФ·Н в присутствии ЭДТА	3,11±0,14	6,14±0,16*

* p<0,05.

Следовательно, действие органической смеси на микросомы печени экспериментальных животных вызывало увеличение скорости эндогенного дыхания, окисления НАДФ·Н и НАД·Н в присутствии ЭДТА в 2 раза по сравнению с контролем.

В качестве конечного звена дыхательной цепи исследовали цитохромы P₄₅₀ и b₅ (табл. 3).

Таблиця 3. Содержание микросомальных цитохромов в печени крыс при воздействии 1/100 ДЛ₅₀ ТЖ (M±m)

Концентрация цитохрома, нмоль /мг белка	Контроль	ТЖ
b ₅	0,612±0,107	0,648±0,105
P ₄₅₀	0,980±0,123	1,673±0,212*

* p<0,05.

Полученные данные свидетельствуют о способности ТЖ увеличивать содержание цитохрома P₄₅₀ в микросомах печени экспериментальных животных, в то же время органиче-

ская смесь не оказывала действия на активность цитохрома b₅. Полученное в эксперименте увеличение значений цитохрома P₄₅₀ косвенно свидетельствует об интенсификации свободнорадикального окисления, так как известно, что в основе активирования кислорода на цитохроме P₄₅₀ лежит способность связывать и стабилизировать свободные радикалы, восстанавливая кислород [4].

Система микросомального окисления служит универсальным преобразователем органических соединений в силу своей способности окислять неполярные соединения лю-

бого происхождения, а ее показатели отражают реакцию клеток на экстремальные воздействия [5]. Полученные в эксперименте данные свидетельствуют о том, что ТЖ в дозе 1/100 ДЛ₅₀ вызывала увеличение интенсивности микросомального окисления. Под влиянием воздействия органической смеси возрастала скорость эндогенного дыхания, увеличивалась О-деметилазная активность микросом печени белых крыс, повышались цитохром-с-редуктазная активность и концентрация цитохрома P₄₅₀, в то же время содержание цитохрома b₅ не изменялось. Выявленное повышение показателей микросомального окисления свидетельствует о значительном компенсаторном напряжении этой системы в ответ на воздействие ксенобиотика.

Выводы

1. Воздействие тормозной жидкости для северного исполнения на организм экспериментальных животных приводит к существенным нарушениям энергетического метаболизма клеток печени крыс, что проявля-

ється в увеличенні всіх параметрів мікросомального окислення, крім цитохрома b₅.

2. Полученные в эксперименте данные свидетельствуют о целесообразности токсико-

колого-гигиенического изучения тормозной жидкости и разработки комплекса мер, предупреждающих вредное влияние полиолов на организм человека.

Список литературы

1. Шакиров Д.Ф. Состояние энергетического метаболизма, свободнорадикального, микросомального окисления и обмена электролитов у работников нефтеперерабатывающей промышленности. Клини. лаб. диагностика. М. 2001; 5: 41–45.
2. Губский Ю.И., Левицкий Е.Л. Молекулярно-биологические механизмы токсической гибели клеток: Тези доп. І з'їзду токсикологів України. Під ред. М.Г. Проданчука. К., 2001: 9.
3. Березин И.В., Савин Ю.В. Основы биохимии. М.: Изд-во МГУ, 1990. 285 с.
4. McCord J.M. Superoxide production and human disease. J. Cell. Biochem. 1991; 42, Suppl. 15: 108–115.
5. Введение в биомембранологию. Под ред. А.А. Болдырева. М.: Изд-во МГУ, 1990, 285 с.

СТАН МІКРОСОМАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ У ТЕПЛОКРОВНИХ ТВАРИН ПІД ВПЛИВОМ ПОЛІОЛІВ

О.В. Сіренко, М.А. Ващук

Досліджено стан параметрів мікросомального окиснення під впливом поліолів. Установлена здатність хімічних речовин порушувати енергетичний метаболізм клітини та збільшувати параметри мікросомального окиснення.

Ключові слова: мікросомальне окиснення, поліоли, цитохроми, енергетичний метаболізм.

MICROSOMAL OXIDATION OF TOXICOMETRICAL EXPERIMENTS ON WARMBLOOD ANIMALS

E.V. Sirenko, N.A. Vaschuk

The microsomal oxidation parameters for influence polioles was studied. The ability of chemical pollutants makes disorders of cell – energy metabolism and to intensificate the parameters of microsomal oxidation was shown.

Key words: microsomal oxidation, polioles, cytochromes, energy metabolism.

Поступила 05.11.03

СИНТЕЗ І ГІДРОЛІЗ АЦЕТИЛХОЛІНУ В МІОКАРДІ СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ

Н.Я. Потіха

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

В умовах гіпотиреозу виявлено достовірне підвищення активності холінацетилтрансферази в міокарді передсердь. У шлуночках спостерігалася лише тенденція до підвищення. Активність холінестерази підвищувалася в обох відділах серця, особливо на 5–10-ту доби гіпотиреозу. Подальше насичення організму мерказолілом приводило до пригнічення холінестеразної активності міокарда, більш значному у передсердях. Відносно переважання синтезу ацетилхоліну над його гідролізом у передсердях тварин з двотижневим гіпотиреозом створює умови для посилення вагусних впливів на синоатріальний вузол і розвитку синусової брадикардії.

Ключові слова: гіпотиреоз, серце, ацетилхолін, холінестераза, холінацетилтрансфераза.

Синдром ураження серцево-судинної системи при гіпотиреозі проявляється насамперед у вигляді «гіпотиреоїдного серця», яке формується на ґрунті загальних порушень метаболізму, а також дистрофічних, дисферментативних і електролітних змін у кардіоміоцитах. Клінічна симптоматика його включає зміни електрокардіограми і аритмії – синусову брадикардію, фібриляцію пе-

редсердь, блокади [1–4]. Традиційно вважається, що розвиток брадикардії – характерного симптому гіпотиреозу – спричинений зниженням тону симпатичної нервової системи [5–7]. Стан парасимпатичної іннервації рідко береться до уваги. Водночас відомо, що блукаючі нерви відіграють провідну роль у формуванні серцевого ритму [8]. Тому логічно припускати, що механізм синусової бра-

дикардії та інших порушень ритму при гіпотиреозі більш складний і не зводиться лише до пригнічення симпатичної активності. У їх розвитку може мати значення посилення холінергічних впливів на серце, на що вказують окремі повідомлення [9–11].

Мета даної роботи – визначити інтенсивність синтезу ацетилхоліну (за активністю холінацетилтрансферази – ХАТФ), а також ферментативного розщеплення його (за активністю холінестерази) в міокарді тварин з експериментальним гіпотиреозом і оцінити роль цих процесів у патогенезі синусової брадикардії.

Матеріал і методи. Досліди виконано на 119 статевонезрілих білих щурах-самцях лінії Вістар у віці 1,5–2,0 місяці (маса тіла 0,08–0,12 кг). Вибір статевонезрілих тварин пояснюється тим, що первинний гіпотиреоз став найчастішою ендокринною патологією новонароджених [12–14]. Відбір тварин за віком здійснювали згідно рекомендацій Т.А. Гуськової [15]. Гіпотиреоз викликали шляхом щодобового перорального введення мерказолілу («Здоров'я», Україна) в дозі 75 мг/кг маси тіла протягом двох тижнів. Показниками гіпотиреозу були зниження частоти серцевих скорочень, зниження поглинання кисню, зниження температури і збільшення маси тіла. Активність ХАТФ у міокарді визначали біологічним методом [16], активність холінестерази – колориметричним методом [17]. Статистичну оцінку цифрового матеріалу здійснювали з використанням критерію Стьюдента. Достовірними вважалися зміни при $p \leq 0,05$.

Результати. Активність ХАТФ у передсердях контрольних щурів коливалася в діа-

пазоні 1,11–3,22 ммоль ацетилхоліну, синтезованого тканиною міокарда, протягом 1 год в перерахунку на 1 кг маси. У шлуночках активність ферменту знаходилася в межах 0,87–2,56 ммоль/(кг·год).

У тварин з експериментальним гіпотиреозом спостерігалася зростання активності ХАТФ у передсердях і шлуночках серця. В передсердях тварин з 5-добовим гіпотиреозом активність ферменту виявилася на 80,69 % вищою порівняно з контролем ($p < 0,001$). У тварин з 10-добовим гіпотиреозом активність ферменту дещо знизилася порівняно з 5-добовим гіпотиреозом (на 20,82 %), проте всерівно залишалася достовірно вищою, ніж у контролі (на 43,07 %, $p < 0,02$). Дуже різке зростання активності ХАТФ сталося на 14-ту добу годування мерказолілом – на 143,94 % порівняно з 10-добовим гіпотиреозом ($p < 0,001$) і на 249,01 % порівняно з контролем ($p < 0,001$), таблиця.

У шлуночках, на відміну від передсердь, не відмічалася стрімкого зростання активності ХАТФ. Так, на 5-ту добу годування мерказолілом вона зросла лише на 24,16 % порівняно з контролем ($p > 0,1$). У тварин з 10-добовим гіпотиреозом активність ферменту знизилася на 14,03 % порівняно з попереднім етапом і майже досягла рівня здорових тварин. До 14-ї доби активність ХАТФ зросла на 48,42 % порівняно з 10-ю добою і на 58,43 % порівняно з рівнем у контрольних щурів, але це зростання не досягло статистичної значущості.

Холінестеразна активність передсердь і шлуночків також була неоднаковою. Міокард передсердь розщеплював ацетилхолін

Активність холінацетилтрансферази (ХАТФ) і холінестерази (ХЕ) в міокарді контрольних і гіпотиреодних щурів

Умови дослідів	Активність, ($M \pm m$) ммоль/(кг·год)			
	ХАТФ		ХЕ	
	передсердя (10)	шлуночки (10)	передсердя (10)	шлуночки
Контроль	2,02±0,22	1,78±0,21	74,96±5,30	47,33±3,83 (20)
Гіпотиреоз, 5 дів	3,65±0,34	2,21±0,27	128,18±7,46	97,05±7,53 (20)
p_1	<0,001	>0,1	<0,001	<0,001
10 дів	2,89±0,23	1,90±0,19	115,75±5,49	73,62±4,44 (20)
p_1	<0,02	>0,5	<0,001	<0,001
p_2	>0,05	>0,25	>0,1	<0,01
14 дів	7,05±0,80	2,82±0,52	96,37±9,32	68,07±5,79 (19)
p_1	<0,001	>0,05	>0,05	<0,001
p_2	<0,001	>0,1	>0,05	>0,25

Примітки: 1. У дужках – кількість дослідів.

2. p_1 – достовірність різниці порівняно з контролем.

3. p_2 – достовірність різниці порівняно з попереднім етапом досліджень.

із швидкістю 74,96 ммоль/(кг·год), міокард шлуночків – із швидкістю 47,33 ммоль/(кг·год) у контрольних щурів .

При гіпотиреозі спостерігалось підвищення холінестеразної активності міокарда, яке виявилось найпомітнішим на 5-ту добу годування мерказолілом. У передсердях активність холінестерази зросла на 71,00 % порівняно з такою у контрольних тварин ($p < 0,001$), у шлуночках – на 105,05 % ($p < 0,001$). У тварин з 10-добовим гіпотиреозом активність холінестерази дещо знизилась порівняно з попереднім етапом: у передсердях – на 9,70 %, у шлуночках – на 24,14 %. Але все ж вона залишалась достовірно вищою, ніж у контрольних тварин: в передсердях – на 54,42 % ($p < 0,001$), у шлуночках – на 55,55 % ($p < 0,001$).

Між 10-ю і 14-ю добами гіпотиреозу активність ферменту продовжувала знижуватися. Порівняно з показниками 10-ї доби вона виявилась нижчою на 16,74 % у передсердях і на 7,54 % у шлуночках. Все ж активність ферменту у порівнянні з контрольною групою в цілому була вищою. В передсердях ця різниця проявлялася лише як тенденція (на 28,56 %, $p > 0,05$), а в шлуночках була достовірною (на 43,82 %, $p < 0,001$).

Обговорення результатів. Як видно з наведених даних, у статевонезрілих контрольних тварин синтез ацетилхоліну в міокарді передсердь і шлуночків характеризується приблизно однаковою інтенсивністю. Деяке переважання синтезу в передсердях (на 13,48 %) не було достовірним. Порівняння активності ХАТФ у статевонезрілих щурів з активністю його у дорослих тварин [18] свідчить про те, що в процесі постнатального розвитку відбувається підвищення активності ХАТФ – ключового ферменту синтезу ацетилхоліну.

Підвищення активності ХАТФ у тварин з гіпотиреозом є однією з причин нагромадження ацетилхоліну в міокарді і посилення вагусних впливів на серце. Звертає на себе увагу той факт, що активність ХАТФ дуже різко зростає саме у передсердях (в середньому у 3,49 раза), де сконцентровані холінергічні терміналі. Це зростання вказує на стимуляцію синтезу медіаторного ацетилхоліну, який опосередковує негативно-хронотропні ефекти блукаючого нерва на міоцити водія ритму. Збільшення робочої дози ацетилхоліну в нервово-м'язових синапсах відіграє певну роль у розвитку синусової брадикардії. Відсутність істотних змін ХАТФ у шлуночках вказує, з одного боку, на те, що густина холінергічних терміналей тут значно менша, а з другого – що зміни метаболізму в робочому міокарді мало торкаються позанейронального синтезу немедіаторного аце-

тилхоліну. В умовах зменшеної потреби в кисні рівень ХАТФ у міокарді шлуночків виявився достатнім для підтримання нормального вмісту ацетилхоліну і трофіки робочих міоцитів.

Оцінюючи гідроліз ацетилхоліну за сумарною холінестеразною активністю міокарда, слід відмітити, що у досліджених статевонезрілих тварин рівень ферменту був нижчим порівняно з дорослими тваринами [18]. Автори [19], дослідивши вміст ацетилхоліну і активність холінестерази міокарда з 21-ї по 100-ту добу постнатального розвитку щурів, показали, що зростання вмісту медіатора (у 3,27 раза) супроводжується ще помітнішим падінням активності розщеплюючого ферменту (у 13,52 раза). Є дані, що в постнатальному періоді змінюється не лише сумарна активність холінестерази, але й відбувається внутрішньосистемна перебудова [20]. Протягом перших 4-х діб в тканині атріовентрикулярного вузла міститься переважно бутирилхолінестераза і тільки після 12-ї доби починає переважати ацетилхолінестераза. Саме з цього часу в міокарді правого передсердя у великій кількості з'являються нервові волокна, зв'язані з атріовентрикулярним вузлом.

Підвищення активності холінестерази при гіпотиреозі зіставне з підвищенням синтезу ацетилхоліну. У такий спосіб тривалий час може забезпечуватися стабільність вмісту ацетилхоліну як одного з факторів, що регулюють обмін речовин у міокарді. Проте звертає на себе увагу непропорційність змін синтезу і гідролізу в різних відділах серця. На 14-ту добу у передсердях активність ХАТФ зросла у 3,49 раза порівняно з контролем, а активність холінестерази – тільки в 1,29 раза. Таке переважання синтезу ацетилхоліну над його гідролізом у передсердях гіпотиреодних тварин створює умови для нагромадження ацетилхоліну в ділянках синаптичних контактів між холінергічними терміналями і міоцитами синоатріального вузла. Посилення вагусної імпульсації на міоцити водія ритму на фоні зниження симпатичної активності гальмує генерацію імпульсів пейсмерними клітинами і зумовлює появу синусової брадикардії.

Інші співвідношення складаються в шлуночках серця гіпотиреодних тварин. До 14-ї доби експерименту активність ХАТФ зросла в 1,58 раза і адекватно (в 1,44 раза) зросла активність холінестерази. У такий спосіб забезпечується стабільність вмісту ацетилхоліну в шлуночках як одного з трофічних факторів, що регулює обмін речовин у робочих кардіоміоцитах і підтримує скоротливу функцію серця в економному режимі.

Вплив гіпотиреозу на активність холинестерази має віковий відмінності. У досліджах Н. Вержиковської [21] активність холинестерази передсердь дорослих щурів неухильно знижувалася від 10-ї до 60-ї доби після тиреоїдектомії. У старих щурів істотних змін не відбувалося. Результати наших досліджень відбивають своєрідність холинєргічної регуляції серця на етапі незавершеного статевого дозрівання. Вони, зокрема, свідчать про те, що в умовах гіпотиреозу рівень ХАТФ може служити маркером холинєргічних процесів у міокарді, як це прийнято для холинєргічних систем мозку [22, 23].

Список літератури

1. Самойленко Л.Е., Сергиенко Б.Д., Болотина М.Г. и др. Состояние перфузии миокарда у больных первичным гипотиреозом по данным сцинтиграфии миокарда с Тl. Кардиология 1993; 33, 1: 48–51.
2. Терещенко И.В., Голдырева Т.П., Кандакова Е.А. Вегетативные нарушения при эндемическом зобе. Клин. медицина 2002; 3: 52–58.
3. Зыкова Т.А., Щекотова Т.А., Голубева В.М. и др. Функциональное состояние миокарда у больных с заболеваниями щитовидной железы. Клин. медицина 1996; 74, 6: 42–44.
4. Wikstrom L., Johansson C., Salto C. et al. Abnormal heart rate and body temperature in mice lacking thyroid hormone receptor alpha 1. EMBO J. 1998; 17, 2: 455–461.
5. Klein M., Pascal V., Aubert V. et al. Heart and thyroid. Ann. Endocrinol. 1995; 56, 5: 473–486.
6. Zhang Y., Xu K., Han C. Alterations of cardiac alpha 1-adrenoreceptor subtypes in hypothyroid rats. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1997; 24, 7: 481–486.
7. Dowell R.T., Atkins F.L., Love S. Beta-adrenergic receptors, adenylate cyclase activation, and myofibril enzyme activity in hypothyroid rats. Am. J. Physiol. 1994; 266, 6.2: 2527–2534.
8. Алипов Н.Н. Пейсмекерные клетки сердца: электрическая активность и влияние вегетативных нейромедиаторов. Успехи физиол. наук 1993; 24, 2: 37–70.
9. Бонецкий А.А., Обидина О.К., Султаналиева Р.Б. и др. Исследование вегетативного статуса у детей, проживающих в условиях йодной недостаточности. Проблемы эндокринологии. 1999; 45, 6: 18–20.
10. Xing H., Shen Y., Chen H. et al. Heart rate variability and its response to thyroxine replacement therapy in patients with hypothyroidism. Chin. Med. J. 2001; 114, 9: 906–908.
11. Foley C.M., McAllister R.M., Hasser E.M. Thyroid status influences baroreflex function and autonomic contributions to arterial pressure and heart rate. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2001; 280, 5: 2061–2068.
12. Radetti G., Zavallone A., Gentili L. et al. Foetal and neonatal thyroid disorders. Minerva Pediatr. 2002; 54, 5: 383–400.
13. Vliet G.V. Development of the thyroid gland: lessons from congenitally hypothyroid mice and men. Clin. Genet. 2003; 63, 6: 445–455.
14. Gruters A., Biebertmann H., Krude H. Neonatal thyroid disorders. Horm. Res. 2003; 59, Suppl 1: 24–29.
15. Гуськова Т.А. Концепция развития лекарственной токсикологии. Хим. фарм. журн. 2001; 35, 10: 3–8.
16. Tucek S. The distribution of choline acetylase in the cardiac auricles of rats, rabbits, cats and guinea-pigs. Physiol. bohemoslov. 1964; 13, fasc. 1: 39–47.
17. Пушкина Н.Н., Климкина Н.В. Биохимические методы исследования. М.: Наука, 1963. 223 с.
18. Сас Л.М. Синтез та гідроліз ацетилхоліну в міокарді щурів з тироксिनним токсикозом. Мед. хімія 2002; 4, 4: 44–47.
19. Абзалов Р.А., Нигматуллина Р.Р., Хурамушин И.Г. Содержание ацетилхолина и активность холинэстераз в тканях у крыс, развивающихся в условиях различных двигательных режимов. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1997; 124, 12: 625–628.
20. Taylor I.M. The relationship between innervation and the cholinesterases of the rat atrioventricular node. J. Histochem. Cytochem. 1977; 25, 1: 21–26.
21. Вержиковская Н. Возрастные особенности нейрогуморальной регуляции сердца при экспериментальном гипотиреозе. Геронтология и гериатрия: Ежегодник Института геронтологии АМН СССР за 1968 г. К., 1969: 39–46.
22. Li Z., Yang R., Chen Z. Effects of iodine and thyroid hormone deficiency during brain development on activities of cholinergic neurone-related enzymes in central nervous system of rats. Zhonghua. Yu. Fang. Yi. Xue. Za. Zhi. 1996; 30, 6: 337–339.
23. Virgili M., Saverino O., Vaccari M. Temporal, regional and cellular selectivity of neonatal alteration of the thyroid state on neurochemical maturation in the rat. Exp. Brain Res. 1991; 83, 3: 555–561.

Висновки

1. У статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом достовірно підвищується активність ХАТФ у міокарді передсердь при менш вираженому зростанні її у шлуночках.

2. В умовах гіпотиреозу гідроліз ацетилхоліну стає інтенсивнішим в обидвох відділах серця, особливо на 5–10-ту доби годування мерказолілом.

3. Відносно переважання синтезу ацетилхоліну над його гідролізом в передсердях тварин з гіпотиреозом створює умови для підсилення вагусних впливів на синоатріальний вузол і розвитку синусової брадикардії.

СИНТЕЗ И ГИДРОЛИЗ АЦЕТИЛХОЛИНА В МИОКАРДЕ ПОЛОВОНЕЗРЕЛЫХ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Н.Я. Потиха

В условиях гипотиреоза выявлено достоверное возрастание активности холинацетилтрансферазы в миокарде предсердий. В желудочках наблюдалась лишь тенденция к повышению. Активность холинэстеразы увеличивалась в обоих отделах сердца, особенно на 5–10-е сутки гипотиреоза. Дальнейшее насыщение организма мерказолилом приводило к угнетению холинэстеразной активности миокарда, более значительному в предсердиях. Относительное преобладание синтеза ацетилхолина над его гидролизом в предсердиях животных с двухнедельным гипотиреозом создает условия для усиления вагусных влияний на синоатриальный узел и развития синусовой брадикардии.

Ключевые слова: гипотиреоз, сердце, ацетилхолин, холинэстераза, холинацетилтрансфераза.

SYNTHESIS AND HYDROLYSIS OF ACETYLCHOLINE IN MYOCARDIUM OF THE SEXUAL NONMATURE RATS WITH EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM

Н.Ya. Potikha

It has been discovered the reliable increasing of choline acetyltransferase activity in the myocardium of atriums in conditions of hypothyroidism. Only tendency to increasing has been observed in the ventricles. Cholinesterase activity increased in both part of the heart, particularly on 5–10th days of hypothyroidism. Following mercazolil satiation of organism caused depression of myocardial cholinesterase activity, more significant in the atriums. The relative prevalence of acetylcholine synthesis over its hydrolysis in the atriums of animals with fortnightly hypothyroidism confirms conditions to intensification of vagal influences on the synoauricular node and causes development of sinodal bradycardia.

Key words: hypothyroidism, heart, acetylcholine, cholinesterase, choline acetyltransferase.

Поступила 17.02.04

СИСТЕМА ПРОТЕИНАЗА–ИНГИБИТОР ПРОТЕИНАЗ У ВЗРОСЛЫХ КРЫС СО СТИМУЛИРОВАННОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Л.М. Самохина, В.В. Ломако

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

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

Исследовали активность протеиназ, общую протеолитическую активность, активность нетрипсиноподобных протеиназ, химазы, тонина, α -1-ингибитора протеиназ (α -1-ИП) и α -2-макроглобулина (α -2-МГ) в сыворотке крови, тканях коры мозга, гипоталамуса, легких, сердца, печени и почек. Отмечена значительная активация протеолитических процессов в мозге, отсутствие истощения резервов α -1-ИП, возможность синтезировать и высвободить α -2-МГ. Сделан вывод о связи снижения уровня тонина в тканях мозга и сердце и активации химазы в сердце с развитием патологических изменений.

Ключевые слова: протеиназы, нетрипсиноподобные протеиназы, химаза, тонин, α -1-ингибитор протеиназ, α -2-макроглобулин, гипертензия.

Болезнь с точки зрения теории адаптации рассматривают как смещение сложившегося равновесия между организмом и средой в результате повреждающего воздействия неблагоприятных факторов [1]. Важную роль в обеспечении неспецифической ответной реакции организма на внешнее воздействие играет система протеиназа–ингибитор протеиназ.

У старых крыс со стимулированной гипертензией наблюдали активацию протеиназ (общая протеолитическая активность), нетрипсиноподобных протеиназ (НТПП), сбалансированную повышением уровня α -2-макроглобулина (α -2-МГ) без существенных изменений активности α -1-ингибитора протеиназ (α -1-ИП) [2]. Увеличение уровня НТПП может быть обусловлено участием химазы, а

α -2-МГ – его существенной ролью в подавлении активности химазы и истощением ресурсов α -1-ИП. Указанные изменения охарактеризованы ранее как патологические и не связанные с возрастом [3]. Данное заключение требует подтверждения в исследовании другой возрастной группы – взрослых крыс.

Известно, что такие ферменты, как химаза, тонин, катепсин G и тканевой активатор плазминогена участвуют в альтернативном, независимом от ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), образовании вазоконстрикторного пептида ангиотензина II (АII) из AI и ангиотензиногена; механизмы участия указанных ферментов в патогенезе гипертензии на органно-системном уровне до конца не выяснены.

Цель исследования – определить роль химазы и тонина в системе протеиназа–ингибитор протеиназ у взрослых крыс при стимулированной гипертензии.

Материал и методы. Гипертензию моделировали у белых беспородных крыс-самцов 6-месячного возраста (n=6) путем прерывистого раздражения электрическим током, как описано ранее [2]. Контрольная группа (n=6) представлена интактными животными того же возраста.

Исследовали образцы сыворотки крови, тканей гипоталамуса, коры мозга, легких, сердца, печени и почек. Определяли активность протеиназ, НТПП, химазы, тонина, трипсинингибиторную активность α -1-ИП и уровень α -2-МГ высокочувствительным (10^{-9} – 10^{-10} г) ферментативным методом [2, 4]. Метод основан на использовании для проведения протеолитической реакции иммобилизованных на полистироле комплексов маркерного фермента и субстратов белковой природы. Для определения тонина предварительно ингибировали активность калликреиноподобных ферментов добавлением 1:1 по объему апротинина (20 мкг/мл) и инкубировали 5 мин при 37 °С. Затем проводили реакцию расщепления

иммобилизованного комплекса маркерного фермента и протаминсульфата. Общую протеолитическую активность (ОПА), активность НТПП, α -1-ИП, α -2-МГ рассчитывали в г/л трипсина и затем в микроэквивалентах задействованных химических связей за 1 мин; активность химазы, тонина – в Е (мкМ субстрата/мин).

В исследованиях использовали пероксидазу хрена, альбумин сыворотки быка, протаминсульфат (Россия), трипсин фирмы «Sprofa» (Чехия), соевый ингибитор трипсина производства фирмы «Reanal» (Венгрия), фрагмент 4–8 АП, апротинин фирмы ICN (США), полистироловые планшеты фирмы «Linbro» (США) и многоканальный микроспектрофотометр фирмы «Flow» (Великобритания). Статистическая обработка данных проведена методом Стьюдента–Фишера.

Результаты и их обсуждение. У крыс со стимулированной гипертензией наблюдали увеличение ОПА, активности НТПП во всех исследуемых образцах по сравнению с контролем (табл. 1) и существенное снижение активности α -1-ИП в печени (табл. 2). Уровень α -2-МГ значительно возрастал в легких, сердце, почках, менее – в сыворотке крови,

Таблица 1. Активность протеиназ, ($M \pm m$) мкЭкв·10⁶/мин

Исследуемый образец	Общая протеолитическая активность		Активность нетрипсиноподобных протеиназ	
	контроль	гипертензия	контроль	гипертензия
Сыворотка крови	0,088±0,011	9,133±3,100*	0,075±0,011	1,00±0,35*
Кора мозга	0,145±0,023	3,75±0,95**	0,453±0,071	18,00±3,50*
Гипоталамус	0,180±0,033	4,833±1,400*	0,733±0,131	12,216±2,366*
Легкие	0,128±0,013	6,716±1,783**	0,345±0,096	12,983±4,933*
Сердце	0,133±0,016	3,383±0,883**	0,423±0,075	4,983±0,983*
Печень	0,115±0,020	8,35±1,51 [#]	0,215±0,060	12,53±2,20 [#]
Почки	0,160±0,023	2,083±0,666*	0,213±0,035	3,916±0,783*

*p<0,05; ** p<0,01; [#] p<0,001 по сравнению с контролем.

Таблица 2. Активность α -1-ингибитора протеиназ (α -1-ИП) и α -2-макроглобулина (α -2-МГ), ($M \pm m$) мкЭкв·10⁶/мин

Исследуемый образец	α -1-ИП		α -2-МГ	
	контроль	гипертензия	контроль	гипертензия
Сыворотка крови	529,3±3,0	501,2±25,6	1,616±0,300	22,83±4,50
Кора мозга	523,4±5,1	502,50±24,68	7,533±2,016	9,683±1,850
Гипоталамус	458,5±23,0	508,08±14,76	11,333±1,666	35,95±6,71
Легкие	523,5±7,5	468,26±35,26	5,316±1,166	136,76±27,33*
Сердце	510,0±19,0	470,08±38,10	8,800±1,266	132,93±47,68*
Печень	531,0±2,0	494,2±11,9*	3,833±0,983	12,783±4,016*
Почки	531,0±1,0	499,75±18,51	8,250±1,633	112,36±21,50*

* p<0,05.

печени. Выявлено повышение активности химазы в сыворотке крови, сердце и снижение уровня тонина в сердце и гипоталамусе (табл. 3). Существенное снижение активности тонина в гипоталамусе, возможно, связано с его более высоким исходным уровнем.

представлениями донозологической диагностики, согласно которой стимулирование гипертензии рассматривается как состояние организма, соответствующее напряжению регуляторных систем, что, в свою очередь, обеспечивает мобилизацию необходимых

Таблица 3. Активность химазы и тонина, ($M \pm m$) $E \cdot 10^{-6}$

Исследуемый образец	Химаза		Тонин	
	контроль	гипертензия	контроль	гипертензия
Сыворотка крови	0,51±0,15	38,17±12,67*	3,67±1,10	1,57±0,43
Кора мозга	43,49±6,93	29,88±9,76	9,85±3,18	3,94±1,49
Гипоталамус	53,86±7,08	43,30±12,27	17,56±5,51	4,10±1,36*
Легкие	26,27±7,20	31,04±10,33	3,77±1,43	2,49±0,83
Сердце	36,57±3,93	84,83±26,18*	8,42±1,72	2,77±0,92*
Печень	26,50±8,09	30,91±10,26	0,98±0,32	0,78±0,26
Почки	25,93±6,42	36,52±10,18	7,32±1,98	7,62±1,86

* $p < 0,05$.

Повышение ОПА связано со снижением уровня α -1-ИП в печени, где он преимущественно синтезируется, и может свидетельствовать о расщеплении белков, активации реакций ограниченного протеолиза, образовании активных форм ферментов и гормонов, что реализуется в генерализованном ответе организма на внешнее воздействие [5].

Повышенная активность α -2-МГ указывает на стимулирование защитной реакции организма, компенсаторное участие α -2-МГ в подавлении избыточной активности протеиназ при истощении или недостаточности ресурсов α -1-ИП. Однонаправленный характер изменений ОПА и активности α -2-МГ, особенно в почках, указывает на выведение комплексов протеиназа- α -2-МГ из организма [2, 3, 6].

При сравнении этих результатов с результатами у старых крыс [2] обращает на себя внимание сбалансированность повышения ОПА, НТПП с активацией α -2-МГ и α -1-ИП в печени взрослых животных, что может свидетельствовать о меньшей локальной интенсивности протеолиза. Можно отметить способность взрослых крыс синтезировать и высвобождать α -1-ИП и α -2-МГ, что указывает на наличие функциональных резервов организма, обеспечение его адаптационных возможностей [1].

Отсутствие существенных изменений уровня ингибиторов в коре мозга и гипоталамусе при повышенной ОПА, активности НТПП позволяет сделать заключение о значительной активации протеолитических процессов в мозге, что может свидетельствовать о локальном увеличении интенсивности процессов, устраняющих дефектные белки, которые образуются в результате действия стресс-фактора [6]. Это согласуется с

физиологических резервов [1]. Следует отметить, что эмоционально-беловые реакции, вызванные действием электрического тока, могут иметь широкую иррадиацию в коре мозга и сопровождаться увеличением активности протеиназ. При этом локальная активация протеиназ в гипоталамусе может быть обусловлена повышением активности АКГТ (адренкортикотропный гормон)-рилизинг-фактора, поступающего из гипоталамуса в гипофиз в ответ на болевой синдром [5].

Необходимо также отметить, что денатурированные, модифицированные в результате воздействия стрессовых факторов белки поступают в кровь и активируют нейтрофилы [7]. В результате генерируются активные метаболиты кислорода, что приводит к разрушению гранул нейтрофилов и выходу протеиназ в кровь. Активированные нейтрофилы, инфильтрирующие ткани, способствуют стимулированию в них свободнорадикального окисления. Свободные радикалы, в свою очередь, могут стимулировать синтез вазоактивного пептида эндотелина-1 в эндотелиальных и гладкомышечных клетках [8]. Увеличение образования эндотелина-1 может быть обусловлено повышением активности химазы, являющейся эндотелинпревращающим ферментом. Можно также предполагать увеличение активности ренина, который способствует образованию АІ, так как химаза образует активный АІ из АІ только при высоких концентрациях АІ [9].

На локализацию компонентов, необходимых для образования АІ в тканях сердца и головного мозга, указывали авторы [10]. АІ может образовываться в головном мозге и сердце как классическим АІФ-зависимым,

так и АПФ-независимым путем. Снижение активности тонина может быть обусловлено его расходом на образование АП из АІ и/или ангиотензиногена и указывает на более раннее по времени включение тонина в формирование патологического состояния в данных условиях.

Выводы

1. Стимулирование электрическим током гипертензии у взрослых крыс приводит к

значительной активации протеолитических процессов в мозге.

2. Участие α -1-ИП в подавлении избыточной активности протеиназ обуславливает наличие функциональных резервов организма и является возрастной характеристикой.

3. Развитие патологических изменений связано со снижением уровня тонина в тканях мозга и сердце и активацией химазы в сердце.

Список литературы

1. Баевский Р.М. Проблема здоровья и нормы: точка зрения физиолога. *Клин. мед.* 2000; 4: 59–64.
2. Самохина Л.М., Бабийчук В.Г., Ломако В.В. и др. Система протеиназа–ингибитор протеиназ у старых крыс со стимулированной гипертензией под влиянием кордовой крови. *Укр. биохим. журн.* 2002; 74, 2: 95–99.
3. Самохина Л.М., Бабийчук Г.А., Познахарева И.А., Самохин А.А. Система протеиназа–ингибитор протеиназ у крыс разного возраста: Тр. научн. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения акад. Н.И. Буланкина, 16–17 января 2001 г. Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина. Харьков, 2001: 154–155.
4. Самохина Л.М., Гольдрин Е.Н. Нетрипсиноподобная протеиназа химаза и α -1-ингибитор протеиназ у больных гипертонической болезнью. *Журн. эксперим. и клин. мед.* 2001; 3: 46–48.
5. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии. К.: Здоров'я, 1988. 198 с.
6. Гончаров А.Ю., Кизилдыштейн А.Л., Цыбульский И.Е., Лукаш А.И. Изменение протеолитической активности тканей при старении. *Укр. биохим. журн.* 1990; 62, 2: 47–53.
7. Berlett B.S., Stadtman E.R. Protein oxidation in aging, disease and oxidative stress. *J. Biol. Chem.* 1997; 272, 33: 20313–16.
8. Kahler J., Ewert A., Weckmuller J. et al. Oxidative stress increases endothelin-1 synthesis in human coronary artery smooth muscle cells. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2001; 38, 1: 49–57.
9. Inoue K., Nishimura H., Kubota J. et al. Alternative angiotensin II formation in rats arteries occurs only at very high concentrations of angiotensin I. *Hypertension* 1999; 34, 3: 525–530.
10. Liao Y., Husain A. The chymase-angiotensin system in humans: biochemistry, molecular biology and potential role in cardiovascular diseases. *Can. J. Cardiol.* 1995; 11, Suppl. F: 13F–19F.

СИСТЕМА ПРОТЕЇНАЗА–ІНГІБІТОР ПРОТЕЇНАЗ У ДОРОСЛИХ ЩУРІВ ЗІ СТИМУЛЬОВАНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Л.М. Самохіна, В.В. Ломако

Досліджено активність протеїназ, нетрипсиноподібних протеїназ, хімази, тоніну, α -1-інгібітора протеїназ (α -1-ІП) і α -2-макроглобуліну (α -2-МГ) у сироватці крові, тканинах кори мозку, гіпоталамуса, легень, серця, печінки та нирок. Відзначено значну активацію протеолітичних процесів у мозку, відсутність виснаження α -1-ІП, можливість синтезувати і вивільняти α -2-МГ. Зроблено висновок, що розвиток патологічних змін пов'язаний із зниженням рівня тоніну у мозку і серці й активацією хімази в серці.

Ключові слова: протеїнази, нетрипсиноподібні протеїнази, хімаза, тонін, α -1-інгібітор протеїназ, α -2-макроглобулін, гіпертензія.

SYSTEM OF PROTEINASES AND PROTEINASE INHIBITOR AT GROWN-UP RATS WITH STIMULATED HYPERTENSION

L.M. Samokhina, V.V. Lomako

The proteinases, nonthrypsinlike proteinases, chymase, tonin, α -1-proteinase inhibitor (α -1-PI) and α -2-macroglobulin (α -2-MG) activities were investigated in blood serum, tissues of cerebral cortex, hypothalamus, lung, heart, liver and kidney. The activation of proteolytic processes in brain, absence of depletion reserves of α -1-PI, opportunity to synthesize and release α -2-MG are marked. The conclusion is made, that the development of pathological changes is connected with decrease of tonin level in brain, heart and with chymase activation in heart.

Key words: proteinases, nonthrypsinlike proteinases, chymase, tonin, α -1-proteinase inhibitor, α -2-macroglobulin, hypertension.

Поступила 09.06.03

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ І ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ЦИТОКІНОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ПРИ НЕСПЕЦИФІЧНОМУ ВИРАЗКОВОМУ КОЛІТІ

О.І. Сергієнко

Харківська медична академія післядипломної освіти

Наведені результати дослідження прозапальних (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , ІФ- γ) та протизапального ІЛ-6 цитокінів у 40 хворих на неспецифічний виразковий коліт. Зроблений висновок про підвищений синтез ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-4 при загостренні НВК. Дослідження показників ІЛ-1 β , ІЛ-6 є чутливим методом при визначенні активності захворювання; низький рівень ІЛ-4 може бути використаний як прогностичний критерій при прогнозуванні перебігу НВК.

Ключові слова: неспецифічний виразковий коліт, цитокіни, діагностика.

В останні десятиріччя спостерігається неухильне зростання захворюваності на неспецифічний виразковий коліт (НВК). Через поширеність, тривалий рецидивуючий перебіг, ймовірну появу ускладнень, які призводять до непрацездатності та інвалідизації хворих, НВК становить складну медико-соціальну проблему. Досягнуто значний прогрес у вивченні генетичних аспектів розвитку НВК, системних проявів, окремих механізмів патогенезу [1]. Незважаючи на досягнуті успіхи, залишається ще багато невирішених проблем, серед яких удосконалення діагностики і прогнозування перебігу НВК. Одним з найбільш перспективних у цьому плані дослідницьким напрямком уявляється вивчення продукції цитокінів – білків, що регулюють відповідь організму на клітинному рівні [2]. Цитокіни є невід’ємними учасниками імунних реакцій. Вони залучені фактично до кожної ланки імунітету та запалення, включаючи диференціювання клітин-попередників імунної системи, презентацію антигена, клітинну активацію і проліферацію, експресію молекул адгезії та гострофазової відповіді [3, 4]. На сьогодні значення цитокінів у патогенезі НВК залишається до кінця нез’ясованим [5–9].

У хворих на НВК у стадії загострення спостерігали підвищення рівня інтерферону γ (ІФ- γ) крові до (489,0 \pm 52,3) пг/мл [5]. У біоптатах хворих із запаленої слизової оболонки при загостренні НВК визначили низький рівень ІФ- γ , фактора некрозу пухлин α (ФНП- α), інтерлейкіну 4 (ІЛ-4) [10]. За допомогою полімеразної ланцюгової реакції РНК ІЛ-4 у слизовій оболонці хворих на НВК встановили експресію ІЛ-4 в 66,7 % спостережень, у стадії ремісії – в 20,6 % [4]. У стадії загострення захворювання спостерігали підвищення

вмісту ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 у крові та слизовій оболонці товстої кишки. Автори [9, 11] вважають, що показники цитокінів крові відображують активність захворювання. Дослідженням [6] встановлено кореляційний зв’язок між секрецією розчинного рецептора до ІЛ-1 β і морфологічних змін при НВК ($r=0,76$, $p<0,0001$, $n=24$). Вірогідних змін якогось конкретного медіатора не встановлено. Автори [7] вважають можливим визначення закономірностей при вивченні профілю цитокінів. Вивчення продукції цитокінів сприятиме уточненню ролі цих медіаторів у патогенезі НВК, подальше розшифрування невідомих механізмів їх дії сприятиме розробленню нових методів лікування НВК.

Метою дослідження було на підставі вивчення клінічних проявів і продукції цитокінів ФНП- α , ІФ- γ , ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6 у крові хворих встановити особливості цитокінової регуляції при загостренні НВК.

Матеріал та методи. Під спостереженням знаходилося 40 хворих на НВК (середній вік (41,0 \pm 1,3) років; 21 жінка і 19 чоловіків), які були госпіталізовані у зв’язку із загостренням захворювання. Діагноз був верифікований на підставі клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження за критеріями Lennard–Jones [6]. Цитокіни ФНП- α , ІФ- γ , ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6 визначали у сироватці крові хворих методом кількісного імуоферментного аналізу за допомогою тест-систем ТОО «Протеїновий контур», м. Санкт-Петербург, Росія. Контролем служили показники інтерлейкінів, визначені у 16 здорових осіб. Статистичну обробку результатів дослідження проводили стандартними математичними методами.

Результати та їх обговорення. При госпіталізації хворі скаржились на часті випо-

роження рідким калом з домішками слизу, крові та гною (95,83 %), тенезми (93,75 %), здуття живота, слабкість (95,83 %), зниження маси тіла (52,5 %), підвищення температури, болі в животі (56,25 %). У 52,5 % хворих відзначались нудота та відсутність апетиту, у 42,5 % – запаморочення і головні болі, у 30 % – розлад сну, у 25,64 % – болі в суглобах. При детальному вивченні анамнезу встановлено, що 20 % пацієнтів перенесли або знаходяться під наглядом з приводу оліго- чи поліартриту; 12,5 % – увеїту та іридоцикліту; 5 % – вузликової еритеми.

За даними об'єктивного дослідження, дефіцит маси тіла виявлений у 62,5 % хворих, блідість шкіри і слизових оболонок – у 87,6 %. Болісність при пальпації різних відділів товстої кишки виявлена у 82,5 %, ознаки анемії за даними гемограми – у 45 % хворих.

При дослідженні вмісту цитокінів у обстежених хворих визначено збільшення рівня ІЛ-1 β у 5,13 раза від контрольного (таблиця). Значення показника ІЛ-1 β коливались від 92 до 649 пг/мл. Одночасно спостерігалось збільшення рівня ФНП- α у 1,43 раза, при розподілі показника за межами коливань – від 20 до 124 пг/мл. Вивчення вмісту ІФ- γ не визначило його вірогідних відмінностей у порівнянні із таким у контрольній групі ($p > 0,05$). Дослідження вмісту ІЛ-1 β у обстежених хворих показало, що його показник у 7,8 раза перевищував контрольний; діапазон коливань показника становив від 26 до 193 пг/мл.

Вміст цитокінів у крові хворих на НВК у стадії загострення, (M \pm m) пг/мл

Показник	Хворі на НВК (n=30)	Контрольна група (n=16)
ФНП- α	45,60 \pm 4,69*	31,91 \pm 2,84
ІФ- γ	45,0 \pm 7,2	36,33 \pm 1,43
ІЛ-1 β	136,27 \pm 21,01 [#]	26,58 \pm 2,43
ІЛ-4	161,14 \pm 26,48 [#]	20,66 \pm 2,35
ІЛ-6	62,57 \pm 13,08**	9,00 \pm 2,22

* Розходження достовірні при порівнянні з показником контрольної групи, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; [#] $p < 0,001$.

Результати проведеного дослідження свідчать, що загострення НВК супроводжується значним підвищенням вмісту прозапальних цитокінів, насамперед ІЛ-1 β , яке зумовлює локальний вплив цитокіну і формування системної відповіді організму. Місцевий ефект ІЛ-1 β полягає в розвитку набряку слизової оболонки товстої кишки (СОТК), стимуляції імунокомпетентних

клітин (цитотоксичних Т-лімфоцитів, природних кілерних клітин), активації антиген-презентуючих клітин і CD4+Т-лімфоцитів. Певна кількість ІЛ-1 β є необхідною для регенерації ушкодженої слизової оболонки у зв'язку із властивістю медіатора стимулювати проліферацію і секреторну активність фібробластів, синтез колагену. Разом з тим, збільшуючи експресію молекул на поверхні імунних клітин і судинного ендотелію, ІЛ-1 β активує хемотаксис і адгезію лейкоцитів, фагоцитоз, дегрануляцію, синтез лейкотриєнів, продукцію активних форм кисню в слизовій оболонці, що є ймовірним механізмом її ушкодження у досліджуваних хворих.

Підвищений синтез ІЛ-1 β призводить до накопичення цитокіну в крові, що зумовлює системні прояви. Саме дією цитокіну на нейрони гіпоталамуса і активацією центра терморегуляції може бути пояснено підвищення температури тіла, яке спостерігалось у пацієнтів із високим рівнем ІЛ-1 β у плазмі крові. З підвищенням рівня ІЛ-1 β і ФНП- α пов'язані артралгія і головний біль, які відмічені більшістю обстежених хворих. Накопичення ІЛ-1 β зумовлює такі клінічні симптоми, як анорексія, порушення сну, що встановлені у 82,5 % обстежених хворих і зумовлені впливом медіатора на кору головного мозку, нейрони гіпоталамуса і стимуляцією емісії глюкокортикостероїдів. Негативна системна дія надмірного вмісту ІЛ-1 β і ФНП- α полягає в індукції гіпоферитинемії і є механізмом розвитку анемії, визначеної нами у 45 % хворих на НВК. Підвищення концентрації феритину сприяє з'єднанню заліза із транспортним білком – трансферином і зменшенню доставки заліза у кістковий мозок. Накопичення ІЛ-1 β і ФНП- α призводить до розвитку гіпоцинкемії і зниження неспецифічного і специфічного імунного захисту організму [3, 4].

У стадії загострення НВК визначено підвищення вмісту ІЛ-6, який підсилює вплив ІЛ-1 β : синтез білків гострої фази, пірогенних субстанцій, простагландинів, колагену і стимуляції ендотеліальних клітин. Найбільше значення у зв'язку з цим мають С-реактивний білок, С₃-компонент комплементу, які здійснюють опсонізацію зруйнованих клітин слизової оболонки товстої кишки і активацію їх фагоцитозу [3, 4].

У обстежених хворих спостерігалось підвищення рівня ФНП- α , виражене у значно меншому ступені, ніж зміни ІЛ-1 β і ІЛ-6. З огляду на здатність ФНП- α у низьких концентраціях збільшувати синтез адгезивних молекул на ендотеліальних клітинах і активувати генерацію активних форм кисню у нейтрофілах можна припустити, що помірне підвищення вмісту даного цитокіну є засо-

бом до посилення клітингової потенції фагоцитуючих клітин. При накопиченні ФНП- α гальмує надходження в організм вітамінів і мікроелементів, сприяє порушенню метаболізму глюкози і жирів; клінічною проявою цих процесів є дефіцит маси тіла, трофічні зміни шкіри, нігтів, волосся, визначені у частини хворих.

Припускають, що відповідь клітин, які продукують прозапальні цитокини, генетично детермінована. Вона визначена специфічною комбінацією генів усередині головного комплексу гістосумісності, що кодують експресію того чи іншого цитокіну на клітинній поверхні [3, 4].

Можливо, що в результаті дефекту генетичного апарату клітини порушується імунний нагляд за процесом запалення в слизовій оболонці: активуються кишкові антигени, збільшується синтез макрофагами розчинних медіаторів – ІЛ-1 β , ІЛ-6 ФНП- α , метаболітів арахідонової кислоти; прозапальний ефект кожного з цитокинів та їх сума зумовлюють не тільки місцеві, але й системні прояви захворювання. Виходячи з біологічних властивостей природних цитокинів стимулювати синтез білків, колагену, фібробластів, виявлене можна вважати проявом реакції, спрямованої на стимуляцію репарації. Разом з цим односпрямоване підвищення трьох прозапальних цитокинів та їх можливий синергізм можуть привести до надмірної прозапальної реакції, що полягає, насамперед, в активації NF- κ B і синтезі високоактивних медіаторів.

Відомо, що механізмом регуляції продукції ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α є синтез протизапального цитокіну ІЛ-4. Збільшення вмісту даного цитокіну в обстежених нами хворих НВК є відображенням стану регуляторних механізмів. З одного боку, підвищення вмісту даного цитокіну може розглядатися як захисна реакція організму у відповідь на інтенсивний синтез прозапальних медіаторів, з іншого – відображує переважання активності Th-хелперів 2-го типу у патогенезі НВК, тобто несприятливого гуморального імунітету.

Висновки

Загострення НВК супроводжується підвищенням вмісту цитокинів: прозапальних ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α і протизапального ІЛ-4. Визначені зміни вмісту цитокинів свідчать про активацію CD4+ Th2-клітин і переважання гуморальних імунних реакцій.

Інтенсифікація синтезу цитокинів є одним з механізмів регуляції розвитку змін у кишечнику і системних порушень, зумовлює формування клінічних проявів захворювання.

Дослідження рівня цитокинів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α в крові хворих є інформативним критерієм визначення активності НВК і переходу захворювання на системний рівень. Підвищення в декілька разів ІЛ-1 β , ІЛ-6 при відсутності значного росту ІЛ-4 свідчить про несприятливий перебіг загострення НВК. У подальшому перспективним є вивчення динаміки цитокинів у обстежених хворих під впливом лікування.

Список літератури

1. Парфенов А.И. Энтерология. М.: Триада-Х, 2002. 744 с.
2. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. Цитокины и воспаление 2003; 2, 3: 20–35.
3. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противовоспалительные свойства. К.: Наук. думка, 1998. 317 с.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2003. 360 с.
5. Царгородцева Т.М., Зотина М.М., Серова Т.И. Интерфероны при хронических заболеваниях органов пищеварения. Эксперим. и клин. гастроэнтерол. 2002; 1: 179.
6. Daig R., Pogler G., Aschenbrenner E. et al. Human intestinal epithelial cells secrete interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-8 but not interleukin-1 or interleukin-6. Gut 2000; 46, 3: 350–358.
7. Inoue S., Matsumoto T., Iida M. et al. Characterization of cytokine expression in the rectal mucosa of ulcerative colitis: Correlation with disease activity. Amer. J. Gastroenterol. 1999; 94, 9: 2441–2446.
8. Lennard-Jones J.E. Classification of inflammatory bowel disease. Scand. J. Gastroenterol. 1989; 24, Suppl. 170: 2–6.
9. Reimund J.M., Allison A.C., Muller C.D. et al. Antioxidante inhibit the in vitro production of inflammatory cytokines in Crohn's disease and ulcerative colitis. Eur. J. Clinical Investigation 1998; 2, 28: 145–150.
10. Tsukada Y., Nakamura T., Iimura M. et al. Cytokine profile in colonic mucosa of ulcerative colitis correlates with disease activity and response to granulocytopenesis. Amer. J. Gastroenterology 2002; 97, 11: 2820–28.
11. Павленко В.В., Ягода А.В. Продукция интерлейкина-1 β мононуклеарами периферической крови больных язвенным колитом. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2001; 71, 5: 37–40.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ**Е.И. Сергиенко**

Представлены результаты исследования провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИФ- γ) и противовоспалительного ИЛ-4 у больных неспецифическим язвенным колитом. Сделан вывод о повышении синтеза ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-4 в стадии обострения заболевания. Исследование показателей ИЛ-1 β , ИЛ-6 является чувствительным методом в определении активности заболевания; низкий уровень ИЛ-4 может быть использован как один из критериев при прогнозировании течения НЯК.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, цитокины, диагностика.

THE CLINICAL MANIFESTATIONS AND PATHOGENETICAL MECHANISMS OF CYTOKINES REGULATION DURING ULCERATIVE COLITIS**Е.І. Сергиенко**

Beside 40 patients with ulcerative colitis were studied intensity of proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6, FNO- α , IF- γ) and antiinflammatory cytokine IL-4 synthesis. On the grounds of studies made conclusion on the reinforcement of intensity processes of cytokines IL-1 IL-6 and IL-4 by active ulcerative colitis. Determination of IL-1, IL-6 is sensitivity method in diagnostic of disease activity; low IL-4 level could be used as one of the prognostic criteria in diagnostic of UC.

Key words: ulcerative colitis, cytokines, diagnostic.

Поступила 17.12.03

МОРФОЛОГІЯ ЯЄЧНИКІВ ЩУРІВ, ЩО НАРОДИЛИСЬ У САМОК, ЯКІ ПІДПАЛИ ПІД ГАММА-ОПРОМІНЕННЯ**М.К. Адейшвілі-Сиром'ятнікова****Харківський державний медичний університет**

Морфологічними методами на потомстві білих щурів, які народились у матерів, що отримали загальне радіаційне ураження в дозі 6 Гр, доведено, що структурна організація їхніх яєчників має відмінності від таких у контрольних тварин. Найбільш суттєві зміни відбуваються у фолікулярному апараті цього органу: в його клітинах відбуваються деструктивні процеси. Найбільш ураженими є ендотеліоцити судин і фолікулоцити. В цих клітинах виявлено зменшення кількості цитоплазматичних органел, особливо збудованих з мембран. Через порушення структур клітинних ядер і стероїдного апарату затримується синтез статевих гормонів. Лазерна пунктура біологічно активних точок активізує процеси відновлення, і після 60 днів морфологія яєчників наближається до контрольних показників.

Ключові слова: яєчники, іонізуюче випромінювання, лазерне опромінення.

Вивчення дії іонізуючого випромінювання на організм є актуальною проблемою. На сьогоднішній день уже існують дані про реакцію на радіацію більшості систем організму [1, 2]. Разом з тим одним з найменш вивчених аспектів цієї проблеми є дослідження впливу іонізуючої радіації на нащадків раніше опромінених тварин. У літературі є відомості про дію жорстких променів, що ушкоджують структуру яєчників [3]. Тому логічно було б припустити наявність дії іонізуючого випромінювання на репродуктивний апарат батьків, а через нього на структурну організацію яєчників їхнього потомства.

Метою роботи було дослідження дії радіації в поколіннях з наступним вивченням лазерної стимуляції процесів репаративної регенерації. Об'єктом вивчення були яєчники піддослідних тварин.

Методи дослідження. Експеримент проведений на 55 білих щурах-самках 3-місячного віку. Тварини утримувалися в умовах виварію. Одноразове загальне гамма-опромінення здійснювалося на терапевтичній установці АГАТС у сублетальній дозі 6 Гр. Після опромінення самок схрещували із самцями.

Після народження щурят від опромінених самок поділяли на дві групи: 1-ша – контрольна (15 шт.), 2-га – піддослідна (40 шт.). Тварин 1-ї групи забивали через 5, 10, 30 і 60 діб після лазерної терапії, і структурну організацію їхніх яєчників порівнювали з такою у тварин 2-ї групи. На біологічно активні точки (Е 60, З 14, ГІ 4) тварин 2-ї групи діяли променями лазерного генератора «Сфера-2М», що працював в імпульсному режимі. Робочі характеристики лазера, що використовувався, наступні: довжина хвилі

632,8 нм, щільність потужності 10–15 мВт/см², експозиція на одну біологічно активну точку – 15 с. Лазеропунктура проводилася раз на день щоденно.

Використовували гістологічні, електрономікроскопічні і варіаційно-статистичні методи дослідження. Забій тварин здійснювали

тах яєчників цих структур розцінюється як ослаблення біосинтезу статевих гормонів [4].

Аналіз даних, отриманих морфометричними методами, свідчить про зменшення об'ємних часток мембранних органел клітин яєчників у тварин, що народилися в гамма-опромінених самок (таблиця).

Зміна об'ємних часток ендоплазматичного ретикулула ($Vv^{епс}$) та мітохондрій ($Vv^{мх}$) в овоцитах і фолікулоцитах яєчників нащадків щурів, матері яких піддавалися дії іонізуючого опромінення, ($M \pm m$) %

Термін забою, доба	Контроль (n=27)		Дослід (n=28)		Після лазеропунктури (n=28)	
	овоцити	фолікулоцити	овоцити	фолікулоцити	овоцити	фолікулоцити
<i>Ендоплазматичний ретикулум</i>						
5	6,85±0,09	6,21±0,07	4,30±0,06	4,05±0,06	5,77±0,04	5,60±0,07
10	6,92±0,07	6,30±0,18*	4,33±0,04	4,01±0,06	5,87±0,06	5,31±0,09
30	7,01±0,12	6,74±0,11	4,76±0,07	4,28±0,07	6,08±0,07	5,92±0,06
60	7,14±0,10	6,79±0,12	4,78±0,04	4,36±0,06	6,19±0,07	6,00±0,12*
<i>Мітохондрії</i>						
5	12,13±0,12	11,24±0,10	10,25±0,10	9,86±0,09	11,01±0,08	10,74±0,09
10	12,21±0,14	11,17±0,12	10,46±0,11	9,93±0,03	11,36±0,12	10,43±1,24*
30	12,30±0,20	11,21±0,13	10,92±0,17	10,66±0,19	11,59±0,16	10,80±0,17
60	12,40±0,19	11,43±0,14	11,07±0,15	10,72±0,19	12,03±0,12	11,07±0,17

* $p > 0,05$.

методом декапітації, а одержання кількісних даних – морфометричними методами. Визначалися об'ємні частки ендоплазматичного ретикулула обох видів і мітохондрій ($Vv^{епс}$, $Vv^{мх}$).

Результати. Отримані дані показали, що в тканинах і клітинах яєчників у нащадків опромінених матерів відбувалися виражені зміни. Так, найбільш інтенсивні зміни спостерігалися в навколовазальних зонах. Тут виявлено ділянки гідратації основної речовини сполучної тканини, набрякання й руйнування колагенових волокон. Венозні судини часто гіперемовані, з ознаками стазу. Ендотеліоцити формували випинання у провіт судин. У цитоплазмі цих клітин виявлялися набряклі мітохондрії зі зменшеною кількістю крист.

Фолікулоцити мали менш розвинені, ніж у нормі, цитоплазматичні вирости [3]. Як відомо, зменшення числа цих утворень гальмує обмін інформацією між овоцитами і фолікулярними клітинами [4]. Однак найбільш істотним недоліком у структурній організації яєчників щурів, що народилися від гамма-опромінених матерів, є гальмування в розвитку структур стероїдогенного комплексу [4]. До останнього відносяться мітохондрії, незернистий ендоплазматичний ретикулум і ліпідні включення. Зменшення в епітеліоци-

Так, зниження об'ємної частки ендоплазматичного ретикулула складало від 1,5 до 2,5 %. Проведення курсу лазеропунктури викликало підвищення цього показника, особливо зі збільшенням кількості сеансів (до 60-ї доби), його значення наближалось до норми (таблиця).

Дані, наведені в таблиці, свідчать про зміну об'ємних часток мітохондрій в одиницях об'єму клітин яєчників. Так, тварини контрольної групи в обсязі клітин яєчників мали зменшену кількість органел, які є основними енергопродуцентами. Причому в порівнянні з об'ємними частками гладкого ендоплазматичного ретикулула їхня кількість знижувалася більш інтенсивно.

Проведення курсу лазеропунктури сприяло стимуляції процесів репаративної регенерації, внаслідок чого об'ємні частки досліджуваних органел, особливо до кінця експерименту, зростали і були близькі до таких у контрольних тварин.

Крім того, необхідно відзначити, що практично у всіх типах клітин, особливо в овоцитах і ендотеліоцитах, спостерігається фрагментація і конденсація хроматину в ядрах. Безумовно, структурні перетворення основного матеріалу спадковості, що спостерігалися, відбиваються на функціонально-ме-

таболічних реакціях яєчників нащадків, що народилися в опроміненій матері.

Висновки

1. Незважаючи на те, що нащадки гамма-опромінених матерів безпосередньо самі не піддавалися опроміненню, вони мали досить виражені структурні зміни в клітинах і тканинах їхніх яєчників. Значні зменшення об'ємних часток клітинних органел під-

тверджують це. Отже, радіаційне ураження матері в сублетальних дозах негативно відбивається на структурно-функціональній організації центрального органа репродуктивного апарату їхнього потомства, що, у свою чергу, певно, гальмує стероїдо- і овогенез.

2. Проведення курсу лазеропунктури активізувало відбудовні процеси, забезпечивши тим самим збільшення числа органел у клітинах досліджуваного органа.

Список літератури

1. *Зубенкова Л.С.* Защита кроветворения при однократном и фракционном облучении в условиях экзогенной гипоксии. Мед. радиология 1991; 1: 49–51.
2. *Самойлов Н.Г.* Современное состояние проблемы взаимного влияния на организм ионизирующего и лазерного облучения. Вестник проблем современной медицины 1991; 1: 13–24.
3. *Адейшвили-Сыромятникова М.К.* Структурная организация яичников в условиях ионизирующего и лазерного облучения: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Харьков, 1994. 16 с.
4. *Волкова О.В.* Функциональная морфология женской репродуктивной системы. М.: Медицина, 1983. 224 с.

МОРФОЛОГИЯ ЯИЧНИКОВ КРЫС, РОДИВШИХСЯ У САМОК, ПОДВЕРГШИХСЯ ГАММА-ОБЛУЧЕНИЮ *М.К. Адейшвили-Сыромятникова*

Морфологическими методами на потомстве белых крыс, которые родились у матерей, получивших общее радиационное облучение в дозе 6 Гр, доказано, что структурная организация их яичников имеет отличия от таковой у контрольных животных. Наиболее существенные изменения происходят в фолликулярном аппарате этого органа: в его клетках происходят деструктивные процессы. Наиболее пораженными являются эндотелиоциты сосудов и фолликулоциты. В этих клетках выявлено уменьшение количества цитоплазматических органелл, особенно построенных из мембран. Из-за нарушения структур клеточных ядер и стероидного аппарата задерживается синтез половых гормонов. Лазерная пунктура биологически активных точек активизирует процессы восстановления, и после 60 дней морфология яичников приближается к контрольным показателям.

Ключевые слова: яичники, ионизирующее облучение, лазерное облучение.

MORPHOLOGY OVARY OF RATS BORN AT FEMALE RATS, UNDERGONE TO GAMMA IRRADIATION *M.K. Adejshvili-Syromyatnikova*

To morphological methods on posterity of white rats which was born at mothers who have received the general radiating irradiation in a doze 6 Gy, it is proved, that structural their organization ovary has differences from control animals. The most essential changes occur in the follicular device of this organ: destructive processes are happened in its cells. The most struck are endotheliocytes vessels and folliculocytes. In these cells are revealed reduction of quantity cytoplasmic organelles, in particular constructed of membranes. In connection with infringement of structures of cellular nucleus and the steroid device synthesis of sexual hormones is late. Laser therapy biologically active points makes active processes of restoration and after 60 days the morphology ovary to comes nearer the control parameters.

Key words: ovaries, ionizing irradiation, laser irradiation.

Поступила 08.04.04

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА У ВЗРОСЛЫХ И СТАРЫХ КРЫС

*И.В. Захарченко**, *И.Н. Суворова***, *В.Н. Швец****, *В.В. Давыдов***

**Государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону (РФ)*

***Институт охраны здоровья детей и подростков АМН, г. Харьков*

****Государственный медицинский университет, г. Запорожье*

Показано, что в крови взрослых (10–12 мес) и старых (22–25 мес) крыс после 30-минутной иммобилизации возникает комплекс сдвигов, свидетельствующий о возникновении у них иммобилизационного стресса. Интенсивность проявления стресса у старых животных значительно меньше, чем у взрослых.

Ключевые слова: *иммобилизационный стресс, свободнорадикальное окисление, старение, адаптация.*

Данные литературы свидетельствуют о том, что при старении происходит изменение устойчивости организма к действию повреждающих факторов стресса [1, 2]. Следствием этого является возникновение целой группы заболеваний, которые характеризуются как возрастная патология. Вместе с тем до настоящего времени все еще отсутствуют ясные представления о возрастных особенностях формирования стресса, что тормозит прогресс в области познания механизмов нарушения адаптационных свойств организма при старении и создании новых подходов к их коррекции.

В связи со сказанным целью настоящей работы явилось изучение особенностей формирования стресса у взрослых и старых крыс при иммобилизации.

Материал и методы. Работа выполнена на 60 крысах-самцах линии Вистар. Использовали животных двух возрастов: взрослых (10–12 мес) и старых (22–25 мес). Обе группы животных, в свою очередь, делились на две подгруппы: 1-я – интактные и 2-я – крысы, подвергнутые иммобилизационному стрессу путем фиксации на спине в течение 30 минут [3].

Эффективность воспроизведения стресса контролировалась на основании измерения в крови концентрации 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) [4], адреналина [5], диеновых конъюгат [6] и карбонилированных белков [7].

Результаты исследований статистически обрабатывали по методу Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Исследования показали, что у взрослых крыс после 30-минутной иммобилизации происходит увеличение концентрации 11-ОКС и адреналина в крови на 108 и 135 % соответственно

по сравнению с их исходной величиной (таблица). Появление подобных сдвигов отражает возникновение стресса у животных, подвергнутых иммобилизации [8]. Дополнительным подтверждением того служит увеличение у них концентрации продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков в крови на 102 и 55 % соответственно по сравнению с их исходным уровнем. Накопление этих метаболитов свидетельствует об увеличении интенсивности свободнорадикальных процессов, которые, как известно, выступают в роли одного из центральных неспецифических звеньев патогенеза стрессорного повреждения тканей внутренних органов [3, 9].

У старых крыс при иммобилизации возникали сдвиги, аналогичные таковым у взрослых животных. У них происходило увеличение концентрации 11-ОКС и адреналина в крови на 35 и 80 % соответственно по сравнению с их величиной у интактных крыс. Параллельно с этим у животных данной группы на 40 % возрастало содержание карбонилированных белков в крови. Концентрация же диеновых конъюгат у них достоверно не изменялась, хотя и имела при этом выраженную тенденцию к увеличению (таблица).

Полученные данные указывают на то, что в крови взрослых и старых крыс после 30-минутной иммобилизации возникает комплекс сдвигов, свидетельствующий о возникновении у них иммобилизационного стресса. При этом интенсивность проявления иммобилизационного стресса имеет зависимый от возраста характер. Уровень 11-ОКС и адреналина в крови старых крыс был в 3,1 и 1,7 раза соответственно меньше, чем у взрослых животных (таблица). Это указывает на меньшую

*Содержание маркеров стресса и продуктов
свободнорадикального окисления липидов и белков в крови взрослых и старых крыс,
подвергнутых 30-минутной иммобилизации ($M \pm m$)*

Показатель	Взрослые		Старые	
	интактные	стресс	интактные	стресс
11-ОКС, мкмоль/л	13±1 (6)	27±1* (6)	23±2** (6)	31±1* (6)
Адреналин, нмоль/л	1,7±0,2 (6)	4,0±0,4* (6)	1,0±0,1 (6)	1,8±0,1* (5)
Диеновые конъюгаты, ммоль/л	0,47±0,02 (8)	0,95±0,03* (7)	0,55±0,06 (6)	0,65±0,03 (6)
Карбонилированные белки, E ₃₅₆ /мл	148±10 (5)	230±14* (6)	121±10 (6)	169±6* (5)

Примечания: 1. В скобках – количество крыс.

2. $p < 0,05$; * по отношению к интактным; ** к интактным взрослым.

эффективность воспроизведения стресса у старых крыс по сравнению со взрослыми крысами. Подтверждением того служат также и данные о возрастных различиях в эффективности стимуляции свободнорадикальных процессов при иммобилизации. Согласно этим данным уровень карбонилированных белков в крови старых крыс после иммобилизации был в 1,4 раза ниже, чем у взрослых животных, а содержание диеновых конъюгатов у них вообще не изменялось.

Таким образом, эффективность воспроизведения иммобилизационного стресса у крыс имеет зависимый от возраста характер. У старых животных она значительно меньше, чем у взрослых. Причины подобных различий в устойчивости к стрессу могут быть связаны с изменением состояния рецепторных систем клеток органов-мишеней [10, 11], а также модуляцией функциональной активности желез внутренней секреции при старении [12, 13].

Модуляция чувствительности организма к действию стрессорных факторов, с одной

стороны, может отражать повышение его устойчивости к эффекту повреждающих факторов при старении. С другой стороны, она может служить проявлением изменения ответа организма на действие неблагоприятных внешних факторов и, таким образом, указывать на ограничение его адаптивных свойств в позднем онтогенезе. Установление истинного значения обнаруженного сдвига играет принципиальную роль в познании механизмов изменения адаптационных свойств организма в позднем онтогенезе и выяснении механизмов патогенеза возрастной патологии, что и составит предмет наших дальнейших исследований.

Выводы

1. Установлено, что иммобилизация в течение 30 минут сопровождается возникновением у взрослых и старых крыс иммобилизационного стресса.

2. Эффективность воспроизведения иммобилизационного стресса у старых животных меньше, чем у взрослых.

Список литературы

1. Чеботарев Д.В., Коркушко О.В. Стресс и возраст. Клинико-физиологическое исследование. Тер. архив 1977; 2: 121–126.
2. Lakatta E.G. Age-related alteration in the cardiovascular response to adrenergic mediated stress. Fed. Proc. 1980; 39: 3173–3177.
3. Резников А.Г. Унифицированный флюориметрический метод определения неконъюгированных 11-оксикортикостероидов. Методы определения гормонов. К.: Наук. думка, 1980. 486 с.
4. Atack C., Magnusson T. A procedure for the isolation of noradrenaline, adrenaline, dopamine, 5-hydroxytryptamine and histamine from the same tissue sample using a single column of strongly acidic cation exchange resin. Acta Pharmacol. Toxicol. 1978; 42: 35–57.
5. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот. Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1997: 66–68.
6. Дубинин Е.Е. Окислительная модификация белков плазмы крови больных с психиатрическими расстройствами. Вопросы мед. химии 2000; 4: 36–47.
7. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М.: Медгиз, 1960. 254 с.
8. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина, 1984. 270 с.
9. Davydov V.V., Shvets V.N. Lipid peroxidation in the heart of adult and old rats during immobilization stress. Exp. Gerontol. 2000; 36, 5: 1155–1160.
10. Голубев А.Г. Катехоламины, стероиды и старение. Успехи современной биологии 1989; 3, 6: 414–429.

11. *Kalaria R.N., Andorn A.C., Tabaton M., Whitehouse P.J.* Adrenergic receptors in aging and Alzheimer's disease increased beta-2-receptors in prefrontal cortex and hippocampus. *J. Neurochem.* 1989; 53, 6: 1772–1781.

12. *Конопля Е.Ф., Гацко Г.Г., Милютин А.А.* Гормоны и старение. Минск: Наука и техника, 1991. 208 с.

13. *Фролькис В.В.* Нейрогуморальные механизмы старения. Общие проблемы биологии. Т.4. Биологические проблемы старения. М.: ВИНТИ, 1984: 172–216.

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ІМОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ У СТАРИХ І ДОРОСЛИХ ЩУРІВ *І.В. Захарченко, І.М. Суворова, В.М. Швець, В.В. Давидов*

Показано, що в крові дорослих (10–12 міс) та старих (22–25 міс) щурів після 30-хвилинної іммобілізації виникає комплекс зсувів, що свідчить про виникнення у них іммобілізаційного стресу. Інтенсивність проявів стресу у старих тварин значно менша, ніж у дорослих.

Ключові слова: іммобілізаційний стрес, вільнорадикальне окислення, старіння, адаптація.

AGE PECULIARITIES OF IMMOBILIZATION STRESS FORMATION IN ADULT AND OLD RATS

I.V. Zakharchenko, I.N. Suvorova, V.N. Shvets, V.V. Davydov

Investigations have shown that immobilization of adult (10–12 months) and old (22–24 months) rats in course of 30 min was accompanied by changes which pointed to stress appearing. The intensity of the immobilization stress in adult rats was higher than in old ones.

Key words: immobilized stress, free radical oxidation, senescence, adaptation.

Поступила 03.06.03

ГАЛЬМУЮЧИЙ ВПЛИВ РЕЧОВИНИ Л-2264 НА РОЗВИТОК ВТОРИННОЇ ІНСУЛІНОВОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ У ЩУРІВ ІЗ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВИМ ДІАБЕТОМ

О.В. Іванова, В.В. Полторац, Н.І. Горбенко

Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України, м. Харків

Досліджено антидіабетичні властивості речовини Л-2264 [3-(4-бромфеніл)-N-(2Н-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(2Н-1,2,4-триазол-3-іламіно)пропіонамід] щодо розвитку вторинної інсулінової резистентності у щурів. Встановлено, що застосування речовини Л-2264 запобігає розвитку вторинної інсулінорезистентності та поліпшує толерантність до вуглеводів у щурів з інсулінонезалежним цукровим діабетом. Антиоксидантний ефект Л-2264 проявляється в гальмуванні інтенсивності ПОЛ і активації антирадикальної системи захисту у діабетичних тварин.

Ключові слова: 3-(4-бромфеніл)-N-(2Н-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(2Н-1,2,4-триазол-3-іламіно)пропіонамід, інсулінорезистентність, антиоксидантні властивості.

Відомо, що інсулінорезистентність, поряд з порушенням функції бета-клітин, є одним із ключових факторів патогенезу цукрового діабету 2-го типу та відіграє суттєву роль у розвитку дисліпідемії, гіпертензії та інших клінічних відхилень, об'єднаних поняттям «метаболічний синдром». Останньому притаманний високий ризик прояву атеросклеротичних процесів і серцево-судинної недостатності [1]. Макросудинні ускладнення спостерігаються в 2–4 рази частіше у хворих на діабет, ніж у людей без діабету, та є головною причиною інвалідизації та смертності хворих на цукровий діабет [2, 3]. Оскільки інсулінорезистентність грає провідну роль у патогенезі діабетичних макроангіопатій, одним з основних напрямків фармакотерапії цукрового діабету 2-го типу є поліпшення чутливості до інсуліну.

Раніше нами було показано, що речовина Л-2264 [3-(4-бромфеніл)-N-(2Н-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(2Н-1,2,4-триазол-3-іламіно)пропіонамід] виявляє виразні антиоксидантні властивості та послаблює розвиток первинної інсулінорезистентності, індукованої дексаметазоном у щурів [4].

Метою даної роботи було дослідження превентивного ефекту речовини Л-2264 щодо розвитку вторинної інсулінової резистентності у щурів із стрептозотоциновим діабетом.

Матеріал і методи. Експеримент проведено на самцях щурів Вістар масою 200–250 г. Відносно інсулінову недостатність (модель інсулінонезалежного цукрового діабету) відтворювали внутрішньовенною ін'єкцією стрептозотоцину (65 мг/кг), за 15 хв до якої інтраперитонеально вводили нікотинамід у дозі 230 мг/кг маси тіла [5].

В основі моделі лежить частковий захист панкреатичних бета-клітин від цитотоксичної дії стрептозотоцину за допомогою відповідних доз нікотинаміду, що призводить до помірної та стабільної базальної гіперглікемії та збереження запасів панкреатичного інсуліну до 40 %. Модель характеризується інтолерантністю до вуглеводів, відносною недостатністю секреції інсуліну у відповідь на підвищений рівень глюкози та збереженням секреторної реакції на неглюкозні секретогени (у тому числі на сульфаніламідні препарати) [5].

Речовину Л-2264 у дозі 100 мг/кг маси тіла у вигляді водної суспензії з Твіном-80 вводили перорально за допомогою зонду протягом 4 тижнів, починаючи з 2-ї доби після індукції діабету. Контрольна група за аналогічною схемою отримувала плацебо – 3–5% -ву тонкодисперсну водну емульсію Твіну-80. Стан глюкозного гомеостазу оцінювали за показниками базальної та індукованої під час внутрішньочеревного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ) (3 г/кг маси тіла) глікемії. Площину під глікемічними кривими при проведенні ВЧТТГ розраховували за допомогою

комп'ютерної програми Matlab. Коефіцієнт чутливості периферичних тканин до дії інсуліну оцінювали за зниженням глікемії через 30 хв після внутрішньочеревного введення гормону в дозі 1 ОД/кг маси тіла відносно базального рівня [6]. Оксидативний статус діабетичних тварин характеризували за вмістом малонового діальдегіду (МДА) [7], гідроперекисів ліпідів – триєнових кон'югат (ТрК), тетраєнових кон'югат (ТетК), оксидієнових кон'югат (ОК) [8] та відновленого глутатіону [9] в гомогенатах печінки. Концентрацію неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) у сироватці крові визначали фотокolorиметричним методом [10].

Увесь отриманий цифровий матеріал статистично обробили з застосуванням параметричних критеріїв Стьюдента [11].

Результати досліджень. Установлено, що через місяць після індукції діабету у щурів, які отримували плацебо, спостерігалася помірна базальна гіперглікемія, розвиток інтолерантності до глюкози та зниження коефіцієнта чутливості периферичних тканин до дії інсуліну майже в 2,5 рази в порівнянні з інтактним контролем (таблиця).

Вплив речовини Л-2264 на показники глюкозного гомеостазу, процесів ПОЛ в гомогенатах печінки та концентрацію неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) в сироватці крові щурів (n=6) із стрептозотоциновим діабетом ($X \pm S_x$)

Показник	Інтактний контроль	Діабет + плацебо	Діабет + Л-2264
Базальна глікемія, ммоль/л	4,37±0,11 $p_2 < 0,001$	7,39±0,27 $p_1 < 0,001$	6,11±0,16 $p_1 < 0,001; p_2 < 0,01$
Коефіцієнт чутливості до інсуліну, %	34,5±2,4 $p_2 < 0,001$	14,7±2,3 $p_1 < 0,001$	23,1±2,6 $p_1 < 0,02; p_2 < 0,05$
Площина під глікемічними кривими, ммоль/(л·хв ¹)	760,0±48,2 $p_2 < 0,001$	1502,7±30,3 $p_1 < 0,001$	990,2±48,9 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,001$
Вміст МДА, мкмоль/г	243,6±20,6 $p_2 < 0,001$	503,0±44,6 $p_1 < 0,001$	313,9±26,2 $p_2 < 0,01$
Вміст триєнових кон'югат, ммоль/г	27,6±5,9 $p_2 < 0,05$	47,8±5,4 $p_1 < 0,05$	29,2±3,8 $p_2 < 0,02$
Вміст оксидієнових кон'югат, ммоль/г	11,7±1,5 $p_2 < 0,05$	17,5±1,9 $p_1 < 0,05$	11,9±1,5 $p_2 < 0,05$
Вміст тетраєнових кон'югат, Е/г	40,1±3,5 $p_2 < 0,01$	68,4±7,6 $p_1 < 0,01$	34,0±5,5 $p_2 < 0,01$
Вміст відновленого глутатіону, ммоль/г	2,35±0,08	2,63±0,13	3,23±0,13 $p_1 < 0,001; p_2 < 0,01$
Концентрація НЕЖК, ммоль/л	0,65±0,07 $p_2 < 0,001$	1,97±0,01 $p_1 < 0,001$	0,85±0,05 $p_1 < 0,05; p_2 < 0,001$

Примітка. p_1 – відхилення вірогідне відносно інтактного контролю; p_2 – відхилення вірогідне відносно групи діабет + плацебо.

Пероральне введення речовини Л-2264 протягом місяця тваринам з діабетом призводило до зменшення базальної гіперглікемії, поліпшення толерантності до глюкози та підвищення коефіцієнта чутливості до дії інсуліну на 60 % порівняно з діабетичним контролем.

Слід зазначити, що через місяць після індукції діабету у тварин, які отримували плацебо, відмічалось збільшення концентрації НЕЖЖ втричі відносно рівня в інтактному контролі (таблиця), тоді як використання речовини Л-2264 супроводжувалося суттєвим зниженням даного показника.

При визначенні інтенсивності процесів ПОЛ встановлено майже дворазове підвищення вмісту первинних (ТрК, ТетК, ОК) і вторинних (МДА) продуктів окиснення ліпідів (ПОЛ) у гомогенатах печінки діабетичних тварин у порівнянні з інтактною групою (таблиця). У той же час введення Л-2264 сприяло зниженню рівня первинних і вторинних продуктів ПОЛ у гомогенатах печінки експериментальних тварин відносно діабетичного контролю (таблиця).

Обговорення результатів. Відомо, що біологічна дія інсуліну на тлі хронічної гіперглікемії прогресивно знижується, що сприяє розвитку інсулінорезистентності (феномен «глюкотоксичності») [12].

За умов даної моделі починаючи з 15-ї доби після індукції діабету відмічається погіршення чутливості тканин до дії інсуліну, що свідчить про розвиток вторинної (відносно базальної гіперглікемії) інсулінової резистентності [5]. Так, суттєве зниження коефіцієнта чутливості периферичних тканин до дії інсуліну у діабетичних щурів, які отримували плацебо, відносно показників у інтактних тварин дозволяє констатувати у них вторинну інсулінорезистентність. Крім того, достеменно підвищення індукованої під час ВЧТТГ глікемії в означеній групі свідчить про розвиток інтолерантності до глюкози за умов обраної моделі інсулінової недостатності.

Слід зазначити, що пероральне застосування речовини Л-2264 протягом місяця гальмує розвиток вторинної інсулінорезистентності у щурів із стрептозотоциновим діабетом, що підтверджується підвищенням у них коефіцієнта чутливості периферичних

тканин до дії інсуліну та поліпшенням толерантності до вуглеводів.

Одним з ймовірних механізмів позитивного впливу сполуки Л-2264 стосовно інтолерантності до вуглеводів може виступати зниження концентрації НЕЖЖ у сироватці крові діабетичних тварин, оскільки підвищений рівень вільних жирних кислот згідно з «глюкозозберігаючим» ефектом циклу Рендла перешкоджає нормальній утилізації глюкози периферичними тканинами [13].

Відомо, що погіршення чутливості тканин до дії інсуліну може сприяти індукції процесів ліпідної пероксидації та підвищеній продукції вільних радикалів, які, у свою чергу, спричиняють посилення інсулінорезистентності. Отже, застосування антиоксидантних препаратів для корекції інсулінорезистентності є патогенетично обґрунтованим. На користь даного твердження свідчать результати клінічних досліджень про позитивний вплив антиоксидантних вітамінів Е та С на чутливість периферичних тканин до дії інсуліну у хворих на цукровий діабет 2-го типу [14].

В результаті проведених досліджень встановлено, що антиоксидантний ефект речовини Л-2264 проявляється не тільки в гальмуванні процесів ПОЛ, а також в активації антирадикальної системи захисту. Так, під впливом даної сполуки спостерігалось суттєве зниження первинних і вторинних продуктів ПОЛ та підвищення рівня відновленого глутатіону в гомогенатах печінки тварин у порівнянні з діабетичним контролем.

Висновки

1. Застосування речовини Л-2264 запобігає розвитку вторинної інсулінорезистентності та поліпшує толерантність до вуглеводів у щурів з інсулін-незалежним цукровим діабетом.

2. Антиоксидантний ефект Л-2264 проявляється як в гальмуванні інтенсивності процесів ПОЛ, так і в активації антирадикальної системи захисту діабетичних тварин.

3. Виявлений гальмуючий ефект речовини Л-2264 щодо розвитку вторинної інсулінорезистентності свідчить про доцільність подальшого її дослідження як потенційного фармакологічного препарату для корекції інсулінорезистентних станів і, у тому числі, інсуліннезалежного цукрового діабету.

Список літератури

1. Braun L.T. Lipid disorders in type 2 diabetes. *Nurs. Clin. North. Am.* 2001; 36, 2: 291–302.
2. Robert R., Henry M.D. Preventing cardiovascular complications of type 2 diabetes: Focus on lipid management. *Clinical Diabetes* 2001; 19: 113–120.
3. Marks J.B., Raskin P. Cardiovascular risk in diabetes: a brief review. *J. Diabetes Complications* 2000; 14, 2: 108–115.
4. Пат. 43676 А. Україна. 3-(4-Бромфеніл)-N-(2Н-1,2,4-триазол-3-іл) аміно пропіонсмід, що гальмує переокиснення ліпідів та поліпшує чутливість периферичних тканин до дії інсуліну. В. Полтораєк, Н. Горбенко, О. Іванова та ін. (UA); Опубл. 17.12.01, Бюл. № 11.

5. Masiello P., Broca C., Gross R. et al. Development of a new model in adult rats administrated streptozotocin and nicotinamide. *Diabetes* 1998; 47: 224–229.
6. Akinmokun A., Selby P., Ramaiya K. et al. The short insulin tolerance test for determination of insulin sensitivity: a comparison with euglycaemic clamp. *Diabet. Med.* 1992; 9, 5: 432–437.
7. Стальная И.Д., Гаришвили Г.Т. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы биохимии 1977; 5: 77–78.
8. Плацер З., Видлакова М., Купила Л. Определение диеновых конъюгатов. Чехослов. мед. обзор. 1970; 10, 1: 30–41.
9. Beutler E., Duron O., Kelly B. Improved method for the determination of blood glutathion. *Lab. Clin. Med.* 1963; 63, 5: 882–888.
10. Dumcombe W.C. The colorimetric microdetermination of long-chain fatty acids. *Biochem. J.* 1963; 188, 1: 7–10.
11. Плохинский Н.А. Математические методы в биологии. М.: Изд-во МГУ, 1978. 285 с.
12. Weyer C., Bogardus C., Mott D.V., Pratley R.E. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1999; 104: 787–794.
13. Saloranta C., Koivisto V., Widen E. et al. Contribution of muscle and liver to glucose-fatty acid cycle in humans. *Am. J. Physiol.* 1993; 264: E599–E605.
14. Kaneto H., Kajimoto Y., Miyagawa J. et al. Beneficial effects of antioxidants in diabetes: possible protection of pancreatic beta-cells against glucose toxicity. *Diabetes* 1999; 48, 12: 2398–2406.

ТОРМОЗЯЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ВЕЩЕСТВА Л-2264 НА РАЗВИТИЕ ВТОРИЧНОЙ ИНСУЛИНОВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У КРЫС СО СТРЕПТОЗОТОЦИНОВЫМ ДИАБЕТОМ

О.В. Иванова, В.В. Полторак, Н.И. Горбенко

Исследованы антидиабетические свойства вещества Л-2264 [3-(4-бромфенил)-N-(2H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(2H-1,2,4-триазол-3-иламино)пропионамид] на развитие вторичной инсулиновой резистентности у крыс. Установлено, что применение вещества Л-2264 предотвращает развитие резистентности к инсулину и улучшает толерантность к углеводам у крыс с инсулинонезависимым сахарным диабетом. Антиоксидантный эффект Л-2264 проявляется в торможении процессов ПОЛ и активации антирадикальной системы защиты у диабетических животных.

Ключевые слова: 3-(4-бромфенил)-N-(2H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(2H-1,2,4-триазол-3-иламино)пропионамид, инсулинорезистентность, антиоксидантные свойства.

COMPAUND L-2264 INHIBITS INSULIN RESISTANCE DEVELOPMENT IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES

O.V. Ivanova, V.V. Poltorak, N.I. Gorbenko

The effect of L-2264 [3-(4-bromphenil)-N-(2H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(2H-1,2,4-triazol-3-ilamino)propionamid] was studied on the insulin resistance development in a rat model of NIDDM. It was determined that treatment with L-2264 prevents development of insulin resistance and improves glucose tolerance in rats with STZ-induced diabetes. Supplementation of antioxidant L-2264 inhibits processes of lipids peroxidation and increasing activity of antiradical defenses system in diabetic animals.

Key words: 3-(4-bromphenil)-N-(2H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(2H-1,2,4-triazol-3-ilamino)propionamid, insulin resistance, antioxidant properties.

Поступила 10.06.03

ВПЛИВ МАТЕРИНСЬКОГО GESTАЦІЙНОГО ДІАБЕТУ НА ПОКАЗНИКИ ГЛЮКОЗНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ У НАЩАДКІВ ЩУРІВ ПОПУЛЯЦІЇ ВІСТАР

Ж.А. Лещенко, В.В. Полторак, Н.С. Красова

*Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України,
м. Харків*

Встановлено, що інсулінова недостатність у матері під час вагітності викликає інтолерантність до глюкози в пубертатному періоді у нащадків щурів популяції Вістар, як у самців, так і у самиць. Підвищення базального рівня інсуліну на тлі відносної інсулінової недостатності, яка знайшла своє відображення в інтолерантності до глюкози і посиленні ліполізу та глікогенолізу, свідчить про наявність інсулінорезистентності у нащадків-самців цих матерів.

Ключові слова: *інсулінова недостатність, гіперглікемія, ліполіз, глікогеноліз.*

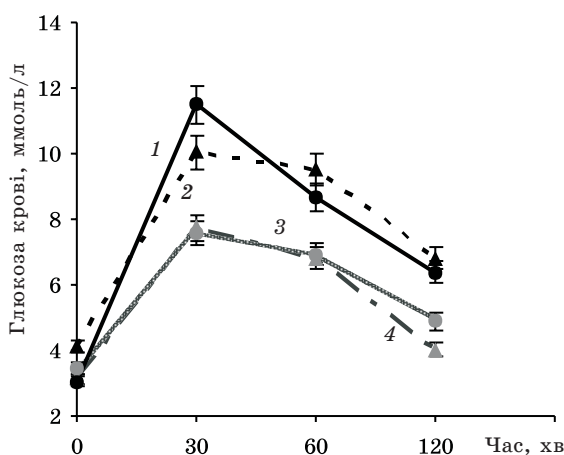
Гестаційний цукровий діабет (ГЦД) визначають, як інтолерантність до глюкози, що призводить до гіперглікемії різної важкості, котра вперше починається та діагностується в період вагітності [1, 2]. За літературними даними, ГЦД обтяжує перебіг від 2 до 5 % усіх вагітностей [3]. Його основними патогенетичними ланками вважають зміни секреторної відповіді – клітин і зниження утилізації глюкози периферичними тканинами, які викликають компенсаційну гіперінсулінемію та гіперліпідемію, тобто розвиваються метаболічні та гормональні порушення, притаманні початковим стадіям цукрового діабету [4]. В останні роки підвищена увага діабетологів до проблеми ГЦД пояснюється не тільки значною його частотою в популяції, але й доведеним довгостроковим ушкоджуючим ефектом на нащадків [5–9]. Наявність ГЦД у матері значно збільшує ризик народження дитини з уродженими вадами розвитку (відповідно 23 % порівняно з 2 % серед матерів без діабету) [10]. Клінічна інформація переважно стосується метаболічного стану у немовлят і свідчить про збільшену в 2–3 рази порівняно із немовлятами матерів без діабету частоту діабетичної ембріопатії [11, 12].

Метою нашого дослідження стало з'ясування впливу гестаційної материнської гіперглікемії на показники глюкозного гомеостазу та інсулінорезистентності у нащадків обох статей.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на 30 нестатевозрілих (40–50 діб) щурах лінії Вістар з масою тіла 100–130 г, що були нащадками матерів (n=10) з експерименталь-

ним гестаційним діабетом під час вагітності. Тварин утримували в стандартних умовах віварію при відповідному освітленні та годуванні *ad libitum*. Модель ГЦД була відтворена шляхом одноразової внутрішньочеревної ін'єкції вагітним самицям субдіабетогенної дози стрептозотоцину («Sigma», 45 мг/кг маси тіла, на 0,1 м цитратному буфері, pH 4,5) на другий день вагітності [13]. Із експериментальних самиць були сформовані дві групи: інтактні тварини (К) та тварини, які одержували стрептозотозин (ГЦД). Нащадки першого покоління, отримані від контрольних і піддослідних матерів, були розподілені на аналогічні групи та за статтю. Стан глюкозного гомеостазу досліджували за показниками глікемії – базальної, а також під час внутрішньочеревного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ; 3 г глюкози на кг маси тіла; 0, 30, 60 та 120 хв). Вміст глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом за допомогою аналізатора «Ексан-Г» (Литва). Оцінку інсулінорезистентності проводили за рівнем імунореактивного інсуліну (ІРІ), що визначали радіоімунологічним методом «подвійних антитіл», за рівнем неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) у сироватці крові натще [14], вмістом глікогену та активністю глюкозо-6-фосфатази (Гл-6-Фази) [15] у печінці фотоколориметричними методами. Коефіцієнт інсулінорезистентності розраховували за допомогою алгоритму НОМА (Homeostatic Model Assessment), ґрунтуючись на рівнях ІРІ та глікемії натще [16]. Отримані дані були статистично оброблені з використанням t-критерію Стьюдента та визначенням показника вірогідності різниці (p).

Результати. У ході проведення ВЧТТГ було виявлено вірогідне порушення толерантності до глюкози як у самців, так і у самиць експериментальних груп ($p < 0,001$), рисунок. Ці порушення глікемічного патерну знайшли відображення у більш крутішому піднятті індукованої гіперглікемії та повільному її падінні порівняно з визначеним у контролі. Крім того, показник інтегральної глікемії у щурів обох статей групи ГЦД був вірогідно вищим, ніж у контрольних групах [ГЦД: самці – $(31,1 \pm 0,3)$ ммоль/л, самиці – $(30,7 \pm 0,7)$ ммоль/л; К: самці – $(22,5 \pm 0,7)$ ммоль/л, самиці – $(23,8 \pm 0,5)$ ммоль/л, $p < 0,01$]. Інсулінорезистентність у нащадків



Динаміка глікемії під час проведення ВЧТТГ (3 г/кг) у щурів-нащадків матерів з гестаційним діабетом:
1 – ГЦД (самиці); 2 – ГЦД (самці); 3 – контроль (самиці); 4 – контроль (самці)

оцінювалась за рівнем глікемії натще, ІРІ та НЕЖК у сироватці крові, а також за НОМА-алгоритмом. Ці показники, поряд з гіперглікемією, є патогенетично обґрунтованими ланками у розвитку вказаного метаболічного порушення [17, 18]. Під час експерименту достеменно більш виразну базальну гіперінсулінемію відносно контролю було виявлено лише у самців групи ГЦД в протива-

гу самицям, у яких деяке підвищення базального рівня ІРІ статистично не відрізнялося від визначеного в контрольній групі щурів відповідної статі ($0,05 < p < 0,1$), таблиця. Рівень НЕЖК у нащадків обох статей, що народилися від матерів із ГЦД, також був вірогідно вищий, ніж у контрольних тварин, але у самців це підвищення було більш виразним (таблиця).

Одним із важливих показників наявності інсулінорезистентності є зниження вмісту глікогену в печінці на тлі гіперінсулінемії та порушеної толерантності до глюкози [19]. У самців групи ГЦД під час дослідження було виявлено вірогідне зниження концентрації глікогену в печінці у порівнянні з контрольними тваринами, у самиць цей показник не відрізнявся від такого у контролі. Активність Гл-6-Фази у печінці 45-денних піддослідних щурів достеменно підвищувалась також лише у самців (таблиця).

Обговорення результатів. Виявлене у ході експерименту порушення глікемічного патерну свідчить про погіршення толерантності до глюкози у нащадків матерів з ГЦД. Відомо, що однією з центральних ланок виникнення інтолерантності до вуглеводів є інсулінорезистентність. Наявність підвищеної секреції інсуліну в сполученні з відносною інсуліновою недостатністю, яка знайшла своє відображення у порушенні толерантності до глюкози, посиленні ліполізу (підвищенні рівня НЕЖК) та підвищенні показника інсулінорезистентності за НОМА-алгоритмом, вказує на зниження загальної чутливості до інсуліну у нащадків-самців групи ГЦД. За літературними даними, особливу роль у погіршенні чутливості периферійних тканин до дії інсуліну відіграють метаболічні порушення, зумовлені зміною концентрації НЕЖК у сироватці крові [20]. Зафіксоване нами підвищення вмісту НЕЖК у нащадків обох статей може посилити гіперсекрецію інсуліну та сприяти, у свою чергу, розвитку гіперінсулінемії, дисліпідемії та інсулінорезистентності. Крім того, зниження вмісту

Деякі показники інсулінорезистентності у щурів-нащадків матерів з гестаційним діабетом ($X \pm Sx$)

Показник	Контроль		Гестаційний діабет	
	самці (n=7)	самиці (n=7)	самці (n=8)	самиці (n=8)
ІРІ, пмоль/л	71,40±3,94	64,80±1,93	230,2 9±5,71*	83,40±4,34
ІР-НОМА	2,02±0,13	1,98±0,15	7,63±0,30*	2,43±0,12
НЕЖК, ммоль/л	0,38±0,02	0,37±0,01	0,74±0,03*	0,67±0,06*
Глікоген, мг глюкози/кг	32,89±0,72	32,52±0,60	21,61±0,65*	31,52±0,78
Гл-6-Фаза, (ммоль·хв)/мг білка	5,87±0,18	5,24±0,20	8,76±0,47*	6,01±0,18

* Вірогідне відхилення відносно контрольної групи відповідної статі, $p < 0,001$.

глікогену в печінці самців групи ГЦД на тлі гіперінсулінемії та порушеної толерантності до глюкози також є одним із важливих показників наявності інсулінорезистентності у названих нащадків. Це зниження може виникати внаслідок дисбалансу між швидкістю глікогеноутворення та глікогенолізу, оскільки ці процеси є інсулінозалежними [20–23]. Ще одним підтвердженням наявності інсулінорезистентності у нащадків-самців групи ГЦД є підвищення активності у них печінкової Гл-6-Фази. Цей фермент каталізує гідроліз глюкозо-6-фосфату до вільної глюкози (тільки у такому вигляді глюкоза може вийти з клітини) [24] та відповідає за кінцевий етап глюконеогенезу і глікогенолізу у печінці, тобто відіграє дуже важ-

ливу роль в регуляції глюкозного гомеостазу [25, 26].

Висновки

1. Материнська гестаційна гіперглікемія викликає інтолерантність до глюкози в пубертатному періоді у нащадків обох статей щурів популяції Вістар.

2. Підвищення базального рівня інсуліну на тлі відносно інсулінової недостатності, яка знайшла своє відображення в інтолерантності до глюкози і посиленні ліполізу та глікогенолізу, вказує на наявність загальної інсулінорезистентності у нащадків-самців групи з гестаційним цукровим діабетом.

3. Виявлено статевий диморфізм розвитку інсулінорезистентності у нащадків матерів з гестаційним цукровим діабетом.

Список літератури

1. WHO Diabetes Mellitus. Techn. Rep. Series. 1995; 729: 9–17.
2. Bikas N., Hall A., Bousboulas S. et al. The importance of the age of the woman in the manifestation of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997; 40: A214.
3. Bottalico J.N. Diabetes in pregnancy. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2001; 101, 2: 1–10
4. Butte N.F. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71, 5: 1256S–1261S.
5. Delmis J. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetologia Croatica* 1997; 26, 4: 167–173.
6. Geronooz I., Scheen A., Senterre J. Gestational diabetes: prognostic significance for the infant. *Rew Med. Liege* 1999; 54, 6: 517–521.
7. Kousseff B.J. Gestational diabetes mellitus (class A): a human teratogen? *Am. J. Med. Genet.* 1999; 83, 4: 402–408.
8. Sermer M., Naylor C., Farine D. et al. The Toronto in-hospital gestational diabetes project. *Diabetes Care* 1998; 21, 2: 33–42.
9. Silverman Bernard L., Rizzo Th. A., Cho Nam H. et al. Long-term effects of the intrauterine environment. *Diabetes Care* 1998; 21, 2: 142–149.
10. Рево В.В. Системная медицина и сахарный диабет. Тез. докл. научн.-практ. конф., Днепропетровск, 1–4 декабря 1999 г. Днепропетровск, 1999: 199–203.
11. Asatiani N., Kurashvili R., Natsvlishvili M. et al. Risk of macrosomia development in women with pregestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000; 43: A212.
12. Стальная И.Д., Гаришвили Г.Т. Современные методы в биохимии. Л., 1977: 73–78.
13. Holemans K., Gerber R.T., Meurrens K. et al. Streptozotocin diabetes in the pregnant rat induces cardiovascular dysfunction in adult offspring. *Diabetologia* 1999; 42, 1: 81–89.
14. Swanson M. Glucose-6-Phosphatase from liver. *J. Biol. Chem.* 1950; 184, 2: 647–652.
15. Прохорова Н.И., Тушикова З.И. Большой практикум по углеводному и липидному обмену. М.: Изд-во ЛГУ, 1965: 58.
16. Matthys D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostatic model assessment: insulin resistance and cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419.
17. Ferranini E. Insulin resistance and the Pathogenesis of NIDDM. Review of a Symposium held of the 31st Annual Meeting of the EASD. Stockholm, Sweden, 1995: 4–9.
18. Golay A. Are postprandial triglyceride and insulin abnormalities neglected cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. *Europ. J. Clin. Invest.* 2000; 30 (Suppl. 2): 2–18.
19. Seoane J., Barbera A., Telemague-Potts S., Newgard C., Guinovart J. Glucokinase overexpression restores glucose utilization and storage in cultured hepatocytes from male Zucker diabetic fatty rats. *J. Biol. Chem.* 1999; 5: 31833–38.
20. McGarry J.D., Dobbs R.L. Fatty acids lipotoxicity and insulin secretion. *Diabetologia* 1999; 42: 128–138.
21. Krasova N., Poltorak V., Gladkih A. et al. Effect of social stress and gestational insulin deficiency on glucose tolerance in rats offspring. *Diabetologia* 1998; 41 (Suppl. 1): A261.
22. Петридец П., Вайсс Л., Леффлер Г. и др. Сахарный диабет. М.: Медицина, 1980: 53.
23. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998: 70.
24. Баранов В.П., Стройкова А.С. Сахарный диабет у детей. Л.: Медицина, 1980: 24.
25. Beran N.K., O'Doherty R.M., Anderson P. et al. Overexpression of protein targeting to glycogen (PTG) in rat hepatocytes causes profound activation of glycogen synthesis independent of normal hormone- and substrat-mediated regulatory mechanism. *J. Biol. Chem.* 1998; 273, 9 (Suppl. 1): 26421–25.
26. Gustafson L., Neef M., Reijngoud D. et al. Fatty acid and amino acid modulation of glucose cycling in isolated rat hepatocytes. *Biochem. J.* 2001; 15: 665–671.

ВЛИЯНИЕ МАТЕРИНСКОГО ГЕСТАЦИОННОГО ДИАБЕТА НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЛЮКОЗНОГО ГОМЕОСТАЗА И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПОТОМКОВ КРЫС ПОПУЛЯЦИИ ВИСТАР**Ж.А. Лещенко, В.В. Полторак, Н.С. Красова**

Установлено, что инсулиновая недостаточность у матери во время беременности вызывает интолерантность к глюкозе в пубертатный период у потомков, как у самцов, так и у самок. Повышение базального уровня инсулина на фоне относительной инсулиновой недостаточности, которая нашла выражение в интолерантности к глюкозе и усилении липолиза и гликогенолиза, свидетельствует о наличии инсулинорезистентности у самцов – потомков этих матерей.

Ключевые слова: *инсулиновая недостаточность, гипергликемия, липолиз, гликогенолиз.*

IMPACT OF MATERNAL GESTATIONAL DIABETES ON GLUCOSE HOMEOSTASIS AND INSULIN RESISTANCE IN WISTAR RATS OFFSPRING**Z.A. Leshchenko, V.V. Poltorak, N.S. Krasova**

Our results demonstrate that maternal gestational insulin deficiency provokes glucose intolerance in male and female offspring. The increase of basal insulin level against the background of glucose intolerance and heightened glycogenolysis and gluconeogenesis reveals insulin resistance in male-offspring at the puberty.

Key words: *insulin deficiency, hyperglycemia, lipolysis, glycogenolysis.*

Поступила 10.06.03

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАФЕРОНА И АЦИКЛОВИРА
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИБС,
ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ ЛАТЕНТНОЙ
ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ****С.Д. Перемот, М.В. Смелянская, Я.А. Перемот**

*Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова АМН Украины, г. Харьков
Городская клиническая больница № 8, г. Харьков*

Представлены результаты использования лаферона и ацикловира у больных с хронической ИБС, протекающей при сопутствующей цитомегаловирусной инфекции. Установлено, что на фоне комплексной терапии, включающей противовирусные средства, клиническое течение стабильной стенокардии было более благоприятным и реже сопровождалось дестабилизацией.

Ключевые слова: *цитомегаловирусная инфекция, ишемическая болезнь сердца, лечение.*

В последние годы происходит переоценка ключевых положений патогенеза атеросклероза с позиций выяснения роли и места инфекционных агентов в становлении и развитии атеросклеротических поражений артерий. Появились исследования, результаты которых свидетельствуют о том, что процесс атерогенеза во многом схож с обычным воспалительным процессом. И в том и в другом случае необходимо наличие окисленных липопротеидов, пусковым моментом обоих процессов является воздействие инфекционного агента [1–3].

Интерес к данной проблеме связан главным образом с двумя обстоятельствами: определенным сходством атерогенеза с инфекционным процессом медленного типа и наличием ассоциативной связи атеросклероза с рядом вирусов [4]. Имеются данные, свидетельствующие, что цитомегаловирус (ЦМВ) при-

нимает участие на ранних этапах атерогенеза и что реактивация латентной ЦМВ-инфекции в эндотелиальных клетках может быть предпосылкой развития атеросклеротического поражения [2]. Кроме того, инфицированные ЦМВ клетки эндотелия могут стать причиной появления зон активации эндотелия и привести к дестабилизации течения ишемической болезни сердца (ИБС).

В последние годы активно ведется поиск эффективных противовирусных средств и изучаются возможности иммунокоррекции при сочетанной патологии [5–7]. Однако недостаточно разработаны методические подходы к подбору и применению противовирусных средств в комбинированной терапии заболеваний, патогенетически связанных с вирусной инфекцией. Перспективным направлением является усиление иммунологической защиты организма путем применения

иммунокорректирующей терапии для мобилизации функциональных механизмов иммунной системы и коррекции вторичных иммунодефицитных состояний. Наиболее обоснованным является одновременное использование как индукторов интерферона (ИФН), стимулирующих выработку собственных ИФН, так и препаратов, обладающих прямым противовирусным действием [1]. В связи с этим целью нашего исследования было определение клинической эффективности применения лаферона и ацикловира в качестве средств профилактики дестабилизации стабильной стенокардии, протекающей на фоне латентной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). Использовали широко применяемые для лечения ЦМВИ ацикловир и лаферон («Биофарма», Киев).

Выбор данных противовирусных средств диктовался следующими качествами препаратов: противовирусная активность в отношении герпесвирусов, к семейству которых относится ЦМВ, синергизм действия, возможность создания и поддержания достаточно высокого интерферонового фона, стимуляция белково-синтетической функции печени, удобный способ введения, экономичность и доступность.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 27 больных стабильной стенокардией (6 женщин и 21 мужчина) в возрасте 41–64 года, находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении городской клинической больницы г. Харькова № 8. Давность заболевания стабильной стенокардией составляла от 1,5 до 6 лет. Содержание в крови общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), ХС липопротеидов низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) определяли с помощью стандартных реагентов с использованием биохимического анализатора.

Для выявления ЦМВИ использовали тест-систему «ЦМВ Моно Скан» (ЛАБдиагностика, г. Москва). Маркером ЦМВИ являлся антиген ЦМВ, обнаруженный в лейкоцитах и/или эритроцитах. Для исследований использовали гепаринизированную кровь, взятую из локтевой вены. Анализ проводился четырехкратно: при поступлении больного, спустя 2, 6 и 12 месяцев после проведенной противовирусной терапии. Все больные были разделены на две клинические группы, сопоставимые по полу и возрасту. Больные 1-й группы (15 чел.) принимали традиционную терапию (β -блокаторы, аспирин, ингибиторы АПФ, статины), 2-й (12 чел.) – дополнительно лаферон по 3 млн МЕ в/м дважды в неделю в течение 1 месяца и ацикловир по 800–1200 мг/сут per os в течение 6–8 недель.

Результаты и их обсуждение. У всех 27 больных стабильной стенокардией при поступлении были выявлены маркеры ЦМВ в крови. Кроме того, в обеих группах наблюдалась дислиппротеидемия с погранично высоким риском развития атеросклеротических изменений. Основные показатели метаболизма липопротеидов (ЛП) определялись в момент проведения стационарного курса лечения и на протяжении 6–12 месяцев амбулаторного лечения и наблюдения. В табл. 1 представлены данные липидного спектра крови больных, получавших традиционную терапию, и больных, в комплексной терапии которых использовали дополнительно противовирусные средства спустя 2–4 недели и 10–12 месяцев после окончания курса стационарного лечения.

Следует отметить, что спустя 10–12 месяцев у лиц, получавших противовирусное лечение, отмечена тенденция к повышению уровня ХС ЛПВП. Индекс атерогенности был в этой группе достоверно ниже аналогичного показателя группы больных, полу-

Таблица 1. Основные показатели метаболизма липопротеидов у больных стабильной стенокардией на фоне ЦМВИ ($M \pm m$)

Показатель метаболизма липопротеидов	Показатели липидного обмена на фоне терапии			
	противовирусной		традиционной	
	2–4 нед	10–12 мес	2–4 нед	10–12 мес
ОХС (3,6–5,2 ммоль/л)	5,71 \pm 0,21	5,78 \pm 0,23	5,98 \pm 0,27	6,04 \pm 0,17
ТГ (0,4–2,1 ммоль/л)	2,18 \pm 0,19	1,96 \pm 0,09	2,21 \pm 0,21	1,99 \pm 0,10
ХС ЛПВП (0,78–2,2 ммоль/л)	1,13 \pm 0,05	1,27 \pm 0,05	1,10 \pm 0,05	1,24 \pm 0,04
ХС ЛПНП (2,77–3,08 ммоль/л)	5,01 \pm 0,17	4,98 \pm 0,14	4,39 \pm 0,19	4,41 \pm 0,16
ХС ЛПОНП (0,08–0,42 ммоль/л)	0,44 \pm 0,09	0,35 \pm 0,07	0,48 \pm 0,05	0,39 \pm 0,21
ИА \leq 3	4,0 \pm 0,21	3,55 \pm 0,18	4,58 \pm 0,23	4,10 \pm 0,19

Примечание. Достоверность различий показателей двух групп $p < 0,05$.

чавших лишь традиционную терапию. Таким образом, использование противовирусных средств в комплексном лечении стабильной стенокардии привело к более выраженному гипополипидемическому эффекту. Этот феномен может быть связан со способностью противовирусных средств восстанавливать функциональную активность гормональной и иммунной систем, а также проявлять антивирусную и стресс-протекторную активность. Известно, что интегрированный в клеточный геном вирус существенно влияет на процессы клеточной адаптации, изменяет функцию генов, кодирующих синтез ферментов метаболизма липидов в клетке. Это в большей мере относится именно к ЦМВ, который тропен к клеткам эндотелия и гепатоцитам. ЦМВ ингибирует активность нейтральной гидролазы моноеновых эфиров холестерина (моно-ЭХ) и ингибирует накопление их в клетках. Функционально ЭХ с олеиновой (моноеновой) жирной кислотой (ЖК) являются неполярной (депонированной) формой ХС: вирус существенно нарушает внутриклеточный метаболизм ХС и адаптационную функцию клеток. ЦМВ активизирует формирование мЛПНП и увеличивает на мембране функциональных фагоцитов число скавенджер-рецепторов. С нашей точки зрения, этими особенностями ЦМВ можно объяснить более глубокие атерогенные изменения липидного обмена у больных стабильной стенокардией, инфицированных ЦМВ. Это предположение подтверждается результатами иммунофлюоресцентного исследования крови, проведенного спустя 10–12 месяцев после курса лечения. Маркеры ЦМВ были обнаружены у 19 больных стабильной стенокардией, что составило 70,4 % от всего количества обследованных. Причем у 11 человек (40,7 %) АГ ЦМВ выявлялся лишь в лейкоцитах и только у 8 – и в лейкоцитах, и в эритроцитах, в то время как при поступлении инфицированность ЦМВ составляла 100 %, а одновременно в двух видах клеток крови маркеры ЦМВ были обнаружены у 18 больных стабильной стенокардией. Установленное на 10–12-й месяц достоверно значимое снижение индекса атерогенности в группе больных, получавших дополнительную противовирусную терапию, позволяет предположить более благоприятный прогноз течения хронической ИБС. Нами проанализировано клиническое течение стабильной стенокардии у больных обеих групп на протяжении года. За этот период регистрировался определенный исход ста-

бильной стенокардии. Полученные данные представлены в табл. 2.

Таблица 2. Исход стабильной стенокардии, наблюдаемый за год, число (%)

Исход	Традиционная терапия (n=15)	Традиционная + противовирусная терапия (n=12)
Стабильная стенокардия	7 (46,7)	8 (66,7)
Нестабильная стенокардия	5 (33,3)	3 (33,3)
Острый инфаркт миокарда	2 (13,3)	0
Смерть	1 (6,7)	0
Всего ухудшений	8 (53,3)	3 (33,3)

Как видно из данных табл. 2, среди больных, не получавших дополнительную противовирусную терапию в течение года, у 8 отмечено клиническое ухудшение течения заболевания. Так, у 5 больных этой группы развилась нестабильная стенокардия напряжения, у 2 – острый трансмуральный инфаркт миокарда, причем для одного больного он стал фатальным. В группе же больных, получавших лаферон и ацикловир, развитие инфарктов миокарда не отмечалось, и клиническое течение стабильной стенокардии было более благоприятным.

Таким образом, результаты исследования показали несомненную перспективность использования иммуномодулирующих и противовирусных средств для лечения стабильной стенокардии, протекающей на фоне сопутствующей ЦМВИ. При достаточно полном знании патогенетических механизмов атеросклероза, подтверждающих участие вирусов в этом процессе, открываются новые перспективы для использования в комплексной терапии различных его клинических форм дополнительной противовирусной терапии. Это диктует необходимость расширения круга используемых методов диагностики атеросклероза методами выявления вирусных маркеров и разработки на этой основе показаний к применению противовирусных средств. Использование дополнительной противовирусной терапии у инфицированных больных требует проведения широкомасштабных рандомизированных исследований, дабы соответствовать принципам evidence based medicine (медицины, основанной на доказательствах). Наш коллектив продолжает исследования в данном направлении.

Список літератури

1. Гиріна О.М. Імунопатогенетичні та ендокринні зміни при різних формах ішемічної хвороби серця в умовах вірусної інфекції і їх терапевтична корекція: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. К., 1996. 45 с.
2. Потехин О.Е., Назаренко П.В., Фисенко А.П., Тоневіцький А.Г. Атеросклероз и цитомегаловирусная инфекция. Кремлевская медицина. Клин. вестник 1999; 1: 12–19.
3. Herzum M., Schaefer J.R., Hufnagel G. Cytomegalovirus and herpes simplex virus in pathogenesis and progression of native atherosclerosis and recurrent stenosis after intervention. Herz. 1998; 23: 193–196.
4. Minton E.J., Tysoe C., Sinclair J.H., Sissons J.G.P. Human cytomegalovirus infection of the monocyte/macrophage lineage in bone marrow. J. Virol. 2000; 68: 4017–4021.
5. Дидковський Н.А., Машенкова И.К., Тазулахова Э.Б. Индукторы интерферона – новый перспективный класс иммуномодуляторов. Аллергология 1998; 4: 26–32.
6. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. и др. Иммунологические расстройства при сочетанной патологии. Int. J. Immunorehabilitation 1999; 1, 11: 92–107.
7. Лусс Л.В., Бхардварж Л.А., Бхардварж А. и др. Роль иммунокоррекции в общеклинической практике. Int. J. Immunorehabilitation 2000; 2, 1: 138–145.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ЛАФЕРОНУ ТА АЦИКЛОВІРУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІХС, ЯКА ПЕРЕБИГАЄ НА ТЛІ ЛАТЕНТНОЇ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

С.Д. Перемот, М.В. Смілянська, Я.О. Перемот

Наведено результати використання лаферону та ацикловіру у хворих на хронічну ІХС, перебіг якої відбувається на тлі супутньої цитомегаловірусної інфекції. Встановлено, що при застосуванні комплексної терапії, яка включає противірусні засоби, клінічний перебіг стабільної стенокардії був більш сприятливим і рідше супроводжувався дестабілізацією.

Ключові слова: цитомегаловірусна інфекція, ішемічна хвороба серця, лікування.

EXPERIENCE OF LAFERONE AND ACYCLOVIRE IN COMPLEX THERAPY OF THE PATIENTS CHRONIC IHD, PROCEEDING ON A BACKGROUND LATENT CYTOMEGALOVIRAL INFECTION

S.D. Peremot, M.V. Smelyanskaya, Ya.A. Peremot

The results of use laferone and acyclovire at the patients with chronic IHD, proceeding are submitted at cytomegaloviral infection. Fixed, that on a background of complex therapy including antiviral agents, the clinical flow of a stable stenocardia was more favourable and was less often accompanied by destabilization.

Key words: cytomegaloviral infection, ischemic heart disease, therapy.

Поступила 18.09.03

ИНВАЗИРОВАННОСТЬ МЫШЦ БЕЛЫХ КРЫС ЛИЧИНКАМИ ТРИХИНЕЛЛ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБА И СРОКОВ НАЧАЛА ПРОТИВОГЕЛЬМИНТНОЙ ТЕРАПИИ

А.М. Емец, В.А. Толстой, В.М. Емец

Сумской национальный аграрный университет

Белорусский государственный медицинский университет

Больница скорой помощи, г. Харьков

На биологической модели трихинеллёза апробирован новый способ его лечения мебендазолом и антиоксидантным комплексом АКβ, включающим витамины Е, А, С и β-каротин. Показано, что степень остаточной инвазированности хозяина личинками трихинеллы зависит от способа и сроков начала антигельминтной терапии. Включение в ее курс витаминного комплекса АКβ способствует достоверному снижению количества интрамускулярных личинок паразита, препятствует нарушению метаболизма в организме хозяина и обострению клинических симптомов трихинеллёза.

Ключевые слова: трихинеллёз, мебендазол, антиоксиданты.

Степень инвазированности мышечной ткани хозяина личинками *T. spiralis* отражает тяжесть клинического течения трихинеллёза, а при дозированном заражении животных в условиях эксперимента является по-

казателем состояния их антипаразитарного иммунитета. Кроме того, остаточный уровень внутримышечной инвазии является одним из наиболее убедительных критериев ретроспективной оценки эффективности лечения.

При трихинеллёзе и других нематодозах широко используется антигельминтный препарат Мебендазол (вермокс). Однако согласно данным ряда авторов и результатам наших наблюдений, наряду с высоким трихинеллоцидным эффектом, мебендазол также оказывает токсическое действие и на организм хозяина. В частности, применение данного препарата существенно усиливает процессы перекисного окисления липидов в крови и печени, провоцирует нарушение метаболизма в организме хозяина и обострение клинических симптомов трихинеллёза, а также нередко приводит к появлению диспепсического синдрома даже у интактных подопытных животных [1–5]. Указанное является проблемой как в медицинской, так и в ветеринарной практике и требует разработки комбинированных способов эффективной дегельминтизации с применением средств, повышающих общую неспецифическую резистентность поражённого организма.

На биологической модели трихинеллёза средней степени тяжести нами апробирован новый способ сочетанного лечения мебендазолом и антиоксидантным комплексом АКβ, включающим витамины Е, А, С и β-каротин [6]. Это связано с тем, что при трихинеллёзе в организме хозяина обнаруживается дефицит данных витаминов [7, 8], кроме того, АКβ в терапевтических дозировках способен нормализовать перекисное окисление липидов и другие метаболические процессы в тканях [4, 6].

Целью настоящего исследования было изучить динамику количественных показателей инвазированности диафрагмальной мышцы белых крыс личинками трихинеллы после дегельминтизации животных мебендазолом и сочетанного с мебендазолом применения витаминного комплекса АКβ в зависимости от сроков начала лечения.

Материал и методы. В эксперименте использованы самцы белых крыс линии Вистар массой (200±10) г. Трихинеллёз средней степени тяжести моделировали путем внутривентрикулярного введения личинок 60-дневного лабораторного штамма *Trichinella spiralis* (Owen, 1835) в дозе 20 личинок на 1 г массы тела [9]. Животные были разделены на три группы.

Первую группу составляли животные, получавшие только мебендазол (Т+М; 110 крыс). Препарат в виде водной суспензии вводили через пищеводный шприц в дозе активного вещества 50 мг/кг массы тела животных 1 раз в сутки в течение 3 дней. Во второй группе применяли сочетанное лечение мебендазолом и комплексом АКβ (Т+М+АКβ; 110 крыс). Мебендазол вводили по такой же схеме, как и в группе Т+М, начиная со следую-

щих суток после первой инъекции витаминов. Инъекции витаминов делали через день в течение недели (всего 4 раза): 5%-ный раствор аскорбиновой кислоты в дозе 4 мл/кг вводили внутримышечно; смесь витаминов А, Е и β-каротина вводили подкожно из расчета α-токоферола ацетата – 0,08 мг/г; ретинола ацетата – 0,001 мг/г; β-каротина – 0,0036 мг/г массы тела. Третья группа – контрольная (ТК, 28 крыс), состояла из заражённых животных, не получавших лечение.

Каждую из опытных групп делили на три подгруппы. В подгруппах 1 (Т+М I; n=40 и Т+М+АК I; n=40) изучали влияние препаратов при их введении на 7–13-е сутки инвазии (стадия кишечных трихинелл). В подгруппах 2 (Т+М II; n=40 и Т+М+АК II; n=40) лечение проводили на 14–20-е сутки инвазии (стадия мигрирующих, или инкапсулированных, личинок). В подгруппах 3 (Т+М III; n=30 и Т+М+АК III; n=30) препараты вводили на 23–29-е сутки инвазии (ранняя мышечная стадия, или стадия инкапсулирующихся личинок).

Животных декапитировали на 21, 30, 45 и 60-е сутки инвазии (в подгруппах 3 на 21-е сутки исследования не проводились), отсепааровывали диафрагму, образцы ткани фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине с последующим изготовлением микропрепаратов из цельных неокрашенных кусочков диафрагмальной мышцы. Исследование проводили с помощью светового микроскопа FMD-B10, используя увеличение 10x10. Количество личинок в каждом образце подсчитывали прямым методом в 10 случайно отобранных полях зрения и выражали как число (среднее арифметическое) в поле зрения [10]. Полученный цифровой материал статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. При исследовании микропрепаратов диафрагмы животных из группы ТК установили, что количество личинок на 21-е сутки инвазии составляло 23,5±1,6 в поле зрения. Личинки бескапсульные, большинство свернуто спирально. На 30-е сутки в поле зрения насчитывалось 36,1±2,2 личинок, находящихся на разной стадии инкапсуляции. На 45-е и 60-е сутки количество личинок существенно не отличалось от показателей 30-х суток. Личинки спирализованы, окружены хорошо видимыми капсулами. При этом наблюдались единичные паразиты, находящиеся в состоянии внутрикапсульной резорбции, что объясняет некоторое снижение инвазированности мышечной ткани на 60-е сутки (36,3±2,4 в поле зрения) по сравнению с показателями в данной группе животных на 45-е сутки инвазии (37,3±2,4).

Применение мебендазола (группа Т+М) на стадиях кишечных трихинелл и мигрирующих личинок приводило к выраженному нарушению капсулообразования и гибели личинок трихинелл. На 21–30-е сутки личинки в образцах диафрагмы были деспирализованы, бескапсульные, располагались между мышечными волокнами, в тканях наблюдалась интенсивная инфильтрация. Количество личинок в исследуемом материале, начиная с 30-х суток инвазии, прогрессивно снижалось из-за их резорбции. К 60-м суткам в микропрепаратах насчитывалось в подгруппе Т+М I $1,9 \pm 0,3$ и в подгруппе Т+М II $4,0 \pm 0,3$ личинок в поле зрения.

Вместе с тем лечение мебендазолом животные переносили неблагоприятно: у большинства наблюдалось обострение токсико-аллергических проявлений трихинеллёза в той или иной степени, и часть из них погибла. В подгруппе Т+М I пало 11, а в подгруппе Т+М II – 16 особей. В контрольной группе ТК случаев гибели животных не было, что подтверждает данные о высокой степени коадаптации крыс и трихинелл, эволюционно сформировавшейся ввиду их тесного контакта в трофических сетях [11].

В подгруппе Т+М III пало только 5 крыс, однако инвазированность диафрагмальной мышцы на 60-е сутки эксперимента оставалась высокой ($17,1 \pm 1,3$ личинок в поле зрения), как и в подгруппе Т+М+АК III ($13,7 \pm 0,7$; разница статистически незначима), что может свидетельствовать о меньшей эффективности противогельминтной терапии на стадии инкапсулирующихся личинок. По-видимому, причина заключается в развивающейся к данному сроку ригидности кутикулы личинок к действию химиопрепаратов и в буферных свойствах самой капсулы [11, 7].

В целом у животных, получавших лечение мебендазолом и АКβ (группа Т+М+АК), показатели инвазированности диафрагмальной мышцы имели тенденцию, сходную с таковой в соответствующих подгруппах группы Т+М, однако выраженного нарушения капсулообразования вокруг личинок в биоптатах от крыс, пролеченных комплексно, не отмечено. Поскольку образование капсул вокруг тканевых паразитов – это процесс, характеризующий прежде всего защитно-приспособительные возможности хозяина [11], можно заключить, что при сочетанном использовании антигельминтика и витаминов резервы пораженного организма выше, чем при лечении только мебендазолом. К тому же, если в группе Т+М смертность составляла 14,5 % (32 крысы), то в группе Т+М+АК погибло 5,9 % (13 крыс) от общего количества пролеченных животных (220

крыс): 5 особей в подгруппе Т+М+АК I, 6 – в подгруппе Т+М+АК II и 2 – в подгруппе Т+М+АК III.

Необходимо также отметить, что при комплексном лечении животных на стадии кишечных трихинелл и особенно на стадии мигрирующих личинок степень инвазированности диафрагмы была существенно ниже соответствующих показателей у крыс, получавших только мебендазол. К примеру, в подгруппе Т+М+АК II исследуемый показатель составил $20,4 \pm 1,5$ личинок в поле зрения на 30-е сутки эксперимента; $2,1 \pm 0,3$ – на 45-е сутки и $1,3 \pm 0,2$ – на 60-е сутки против $26,7 \pm 2,6$; $7,1 \pm 0,8$ и $4,0 \pm 0,3$ соответственно в подгруппе Т+М II ($p < 0,001-0,05$).

Таким образом, степень инвазированности мышц животного личинками трихинелл зависит как от способа, так и от срока начала антигельминтной терапии. Монотерапия мебендазолом, особенно на ранних стадиях трихинеллёза, – эффективный, но тяжело переносимый способ лечения, что проявляется выраженным нарушением процессов капсулообразования вокруг паразитов, массовым распадом личинок и, как следствие, интоксикацией и гибелью части зараженных животных. При экспериментальном трихинеллезе средней степени тяжести более оптимальной является дегельминтизация мебендазолом в сочетании с витаминным комплексом АКβ на 2–3-й неделе после заражения. Использование АКβ при лечении трихинеллёза способствует не только снижению степени мышечной инвазии, но также обеспечивает лучшую выживаемость подопытных животных, что можно объяснить позитивным влиянием витаминов на метаболические и иммунологические процессы в инвазированном организме.

Выводы

1. Степень остаточной инвазированности хозяина личинками трихинеллы зависит от сроков начала антигельминтной терапии. Медикаментозная дегельминтизация животных с экспериментальным трихинеллезом в сроки, соответствующие инкапсуляции личинок (с 4-й недели после заражения), является малоэффективной: в мышцах остается большое количество жизнеспособных трихинелл.

2. Показатели мышечной инвазии трихинеллами в большой степени зависят от способа лечения. Включение в курс антигельминтной терапии витаминного комплекса АКβ способствует достоверному снижению количества интрамукулярных личинок паразита по сравнению с аналогичным показателем животных, получавших только мебендазол.

3. Наиболее эффективным является сочетанное применение мебендазола и комплекса

АК β на стадії мігруючих личинок (3-я неділя після зараження), що супроводжується практично повною дегельмінтизацією орга-

нізма хазяїна і сприяє значительному зниженню смертності від ускладнень середі животиных, получавших мебендазол и АК β .

Список литературы

1. *Бекиш О.Я.Л., Безнос Т.В., Бурак И.И.* Влияние специфической терапии некоторых гельминтозов на характер аллергических реакций в инвазированном организме хазяїна: Мат. IX конф. Укр. паразитол. общества. К., 1980. Ч. 1: 68–69.
2. *Озерецковская Н.Н.* Нерешенные проблемы лечения трихинеллеза: Мат. докл. IV Всесоюз. науч. конф. по проблеме трихинеллеза человека и животиных. Ереван, 1985: 19–22.
3. *Толстой В.А., Давыдов В.В., Бутвиловский В.Э.* Некоторые аспекты токсического действия мебендазола на инвазированный организм при лечении экспериментального трихинеллеза крыс. Здоровье, разведение и защита мелких домашних животиных: Сб. науч. тр. Второй междунар. конф. Уфа, 2001: 116–119.
4. *Толстой В.А.* Влияние мебендазола на антиперекисные ферменты организма и возможность коррекции их активности при трихинеллезе. Ветеринарная медицина Беларуси 2001; 4: 20–22.
5. *Kocienska W.* Wlosen krenty i wlosnica. Wroclaw: Volumed, 1996. 182 st.
6. *Рутковская Ж.А.* Антиоксидантная система организма и ее коррекция новым комплексом каротина и витаминов А, Е, С при действии ионизирующего излучения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск, 1996. 20 с.
7. *Сенутаите Я.* Биохимические изменения в организме при трихинеллезе. Вильнюс: Мокслас, 1990. 158 с.
8. *Figalova V., Prokopic J.* Effect of vitamins on *T. pseudospiralis* Garkavi, 1972 infections in mice. Folia Parasitol. 1987; 34: 341–345.
9. *Бекиш О.Я.Л., Бурак И.И., Острейко Н.Н., Затворницкая В.В.* Способ моделирования трихинеллеза различных форм тяжести. Современные меры борьбы с паразитарными заболеваниями сельскохозяйственных животиных: Тез. докл. респ. науч.-практич. конф. Минск, 1980: 17–18.
10. *Авандилов Г.Г.* Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 384 с.
11. *Бритов В.А.* Возбудители трихинеллеза. М.: Наука, 1982. 272 с.

ІНВАЗИВНІСТЬ М'ЯЗІВ БІЛИХ ЩУРІВ ЛИЧИНКАМИ ТРИХІНЕЛ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СПОСОБУ ТА СТРОКІВ ПОЧАТКУ ПРОТИГЕЛЬМІНТНОЇ ТЕРАПІЇ

О.М. Ємець, В.О. Толстой, В.М. Ємець

На біологічній моделі трихинельозу апробований новий спосіб його лікування мебендазолом і антиоксидантним комплексом АК β , до складу якого включені вітаміни Е, А, С та β -каротин. Показано, що ступінь залишкової інвазивності хазяїна личинками трихинел залежить від способу та строків початку антигельмінтної терапії. Включення в її курс вітамінного комплексу АК β сприяє достовірному зниженню кількості інтрамускулярних личинок паразита, запобігає порушенню метаболізму в організмі хазяїна та загостренню клінічних симптомів трихинельозу.

Ключові слова: трихинельоз, мебендазол, антиоксиданти.

TRICHINELLA LARVA INVASION INTO WHITE RATS MUSCLES DEPENDING ON METHOD AND TIME OF ANTI-HELMINTH THERAPY INTRODUCTION

A.M. Yemets, V.A. Tolstoy, V.M. Yemets

A new method of trichinellosis treatment by mebendasol and АК β anti-oxidant complex which includes vitamins E, A, C and β -carotene is tested on a biological model. It is proved that the degree of the remaining host invasiveness by trichinelle larva depends on the method and time of antihelminth therapy introduction. The addition of АК β complex to the treatment assists in marked decrease of the number of intra-muscular parasite larva, prevents metabolism disturbance and exacerbation of trichinellosis clinical symptoms in host organism.

Key words: trichinellosis, mebendasol, antioxidant.

Поступила 29.12.2003

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОЛОВОГО ПОВЕДЕНИЯ

Н.Е. Волкова, Л.И. Воробьева

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

На модели брачного поведения *Drosophila melanogaster* проведен сравнительный анализ показателей половой активности самцов, половой рецептивности самок, длительности одного глазомерно регистрируемого акта «love song» и продолжительности стадии копуляции двух линий дикого типа и ряда мутантных линий. Показано, что мутации цвета глаз, морфологии крыльев, цвета тела влияют на половое поведение. Наличие мутаций в X-хромосоме в основном сопровождается низкой половой активностью самцов и половой рецептивностью самок. Для большинства мутантных линий характерны более высокие показатели длительности акта «love song» и стадии копуляции.

Ключевые слова: генетика поведения, половое поведение, мутации, *Drosophila melanogaster*, половая активность самцов, половая рецептивность самок, акт «love song», копуляция.

Генетика поведения – сравнительно молодая, однако бурно развивающаяся в последнее время наука. Исследование генетических аспектов поведенческих признаков ведется на разнообразных объектах и уровнях организации – от популяционного до молекулярного.

Для специалистов в области медицины и психологии, безусловно, наибольший интерес представляет поведение человека. Однако генетический анализ поведения человека сопряжен с невозможностью постановки эксперимента. Данные, полученные в этой области, в основном являются результатом применения методов молекулярной биологии, биохимии, анализа монозиготных и dizиготных близнецов [1, 2].

На современном этапе наблюдается всплеск интереса к вопросам полового поведения в украинских и зарубежных публикациях по медицине, психологии, нейробиологии и генетике. Активно обсуждаются проблемы полового воспитания [3], взаимоотношений полов [4], аномального полового поведения [5, 6], генетической детерминации и наследуемости поведенческих признаков, присущих тому или иному полу [1, 7]. Данные вопросы сложны для проведения генетических исследований на человеке в связи с невозможностью четкого разграничения биологического и социального аспектов поведения. Именно изучение биологической компоненты поведенческих признаков и является основной задачей данного исследования.

Исходя из этого, в качестве модельного объекта был взят удобный и хорошо изученный в генетическом плане вид – *Drosophila melanogaster*.

Брачное поведение *Drosophila melanogaster* представляет собой комплексный физиолого-биохимический признак, наследование которого практически не изучено.

В брачном поведении *Drosophila melanogaster* выделяют две стадии: ухаживание и копуляцию. Ухаживание, в свою очередь, подразделяется на «ориентацию», «вибрацию» («love song»), «лизание» и «попытку копуляции» [8]. Продолжительность каждой стадии различна у разных линий [9, 10].

Целью данного исследования являлось изучение влияния мутаций цвета глаз, морфологии крыльев, цвета тела на брачное поведение имаго.

Материал и методы. В качестве материала для исследований были использованы линии дикого типа *Drosophila melanogaster* Canton-S (C-S), Oregon (Or), прошедшие 57 поколений инбридинга к моменту начала эксперимента, и аутбредные мутантные линии, характеристика которых приведена в таблице.

Мух разводили в дрозифильных стаканчиках на стандартной дрожжевой среде при температуре 23 °C.

При изучении половой активности самцов виргинных самок и самцов в возрасте 3–4 суток помещали в тестерную камеру в соотношении 2♀♀: n♂♂ и фиксировали количество самцов, осуществивших спаривание в течение 1 часа. Анализ половой рецептивности самок проводили аналогично. Однако для тестирования самок и самцов брали в соотношении n♀♀: 2n♂♂ и фиксировали количество самок, осуществивших спаривание в течение 1 часа. Длительность одного глазомерно регистрируемого акта «love song» самца и про-

Основные характеристики исследуемых мутантных линий *Drosophila melanogaster* [10]

Линия	Локализация мутации хромосома-локус	Фенотипическое проявление мутации
<i>y</i>	1–0	Жёлтый цвет тела
<i>w</i>	1–1,5	Белые глаза
<i>w^a</i>	1–1,5	Абрикосовые глаза
<i>Var</i>	1–57,0	Глаза с пониженным количеством омматидиев (фасеток)
<i>dp</i>	2–13,0	Скошенные крылья
<i>b</i>	2–48,5	Чёрный цвет тела
<i>cn</i>	2–57,5	Киноварные глаза
<i>vg</i>	2–67,0	Зачаточные крылья
<i>bw</i>	2–104,5	Коричневые глаза

должительность стадии копуляции измеряли в секундах при помощи секундомера.

Результаты, полученные в ходе исследования, обработали статистически: достоверность разницы оценивали с помощью критерия Стьюдента, взаимосвязи между изучаемыми показателями – с помощью коэффициента корреляции Спирмена [11].

Результаты. При изучении половой активности самцов установлены достоверные различия между линиями дикого типа (рис. 1). Они

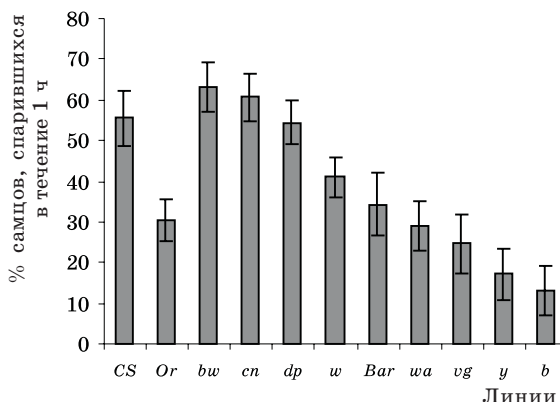


Рис. 1. Половая активность самцов линий *Drosophila melanogaster*

являются контрастными по данному показателю, и половая активность самцов линии *C-S* почти в 2 раза выше таковой у самцов линии *Or*.

Для мутантных линий *bw* и *cn* выявлена тенденция к повышению половой активности самцов по сравнению с линиями дикого типа. Мутация *b* достоверно снижает значение данного показателя. Для линии *y* также показана тенденция к понижению половой активности самцов. Остальные мутантные линии характеризуются средними значениями показателя. При этом самцы линий *dp* и *w* относи-

тельно высоко активны, а значения показателя у самцов, мутантных по генам *Var*, *w^a* и *vg*, достоверно не отличаются от таковых у самцов относительно низко активной линии *Or*.

Исследование половой рецептивности самок выявило, что по данному показателю использованные в работе линии дикого типа также являются контрастными, и половая рецептивность самок линии *C-S* почти в 2 раза выше, чем у самок линии *Or* (рис. 2).

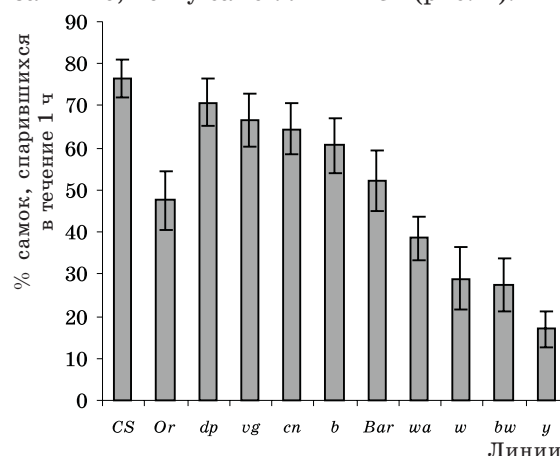


Рис. 2. Половая рецептивность самок линий *Drosophila melanogaster*

Ни для одной из мутантных линий не характерна тенденция к повышению половой рецептивности самок по сравнению с линией дикого типа *C-S*. Самок мутантных линий *dp*, *vg*, *cn* и *b* можно считать относительно высоко рецептивными. Значения данного показателя для линий *Var*, *w^a*, *w* и *bw* сравнимы с таковыми у самок линии *Or*, то есть относительно низки. Мутация же *y* достоверно снижает половую рецептивность самок по сравнению с обеими линиями дикого типа.

Изучение длительности одного глазомерного регистрируемого акта «love song» самцов

показало, что линии дикого типа не отличаются по данному показателю между собой (рис. 3).

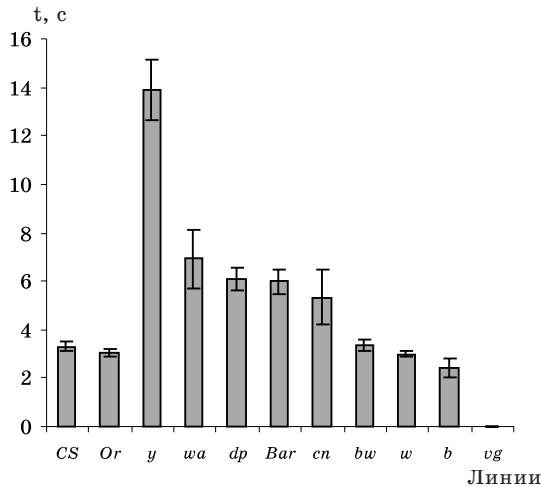


Рис. 3. Длительность одного глазомерно регистрируемого акта «love song» самцов линий *Drosophila melanogaster*

Однако такие мутации, как *y*, *w^a*, *dp*, *Bar*, *cn*, достоверно повышают продолжительность акта «love song». Длительность акта «love song» у самцов с мутациями *bw*, *w*, *b* сравнима с таковой в линиях дикого типа. В ритуале ухаживания самцов линии *vg* отсутствует полноценная стадия «вибрации».

При изучении длительности стадии копуляции между двумя линиями дикого типа также не было выявлено достоверных различий (рис. 4).

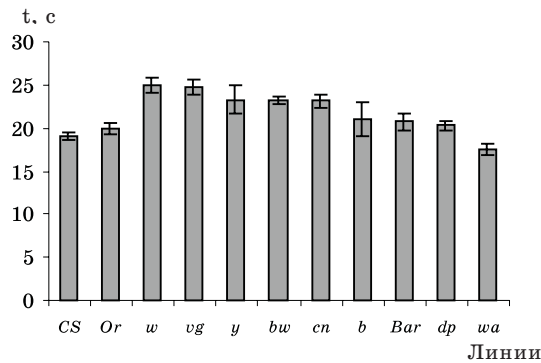


Рис. 4. Длительность стадии копуляции линий *Drosophila melanogaster*

Мутации *w*, *vg*, *y*, *bw*, *cn* достоверно повышают данный показатель по сравнению с диким типом. Длительность стадии копуляции у линий *b*, *Bar*, *dp* сравнима с таковой у линий дикого типа. Для линии *w^a* характерно достоверное снижение продолжительности копуляции относительно дикого типа.

Обсуждение результатов. Анализ данных, полученных в ходе исследования, показал, что половая активность самцов, несущих

мутации в X-хромосоме, ниже по сравнению с таковой самцов с мутациями в хромосоме 2 (за исключением самцов *vg* и *b*). Это подтверждает ранее полученные другими исследователями данные о важности роли X-хромосомы в детерминации поведенческих признаков [12, 13]. Важно также отметить, что низкая половая активность самцов с мутациями в X-хромосоме сопровождается низким показателем рецептивности самок. Низкими значениями обоих показателей обладает инбредная линия *Or*, что подтверждает данные ряда авторов о том, что в ходе инбридинга происходит накопление мутаций, локализованных в X-хромосоме [14]. Однако в линии *C-S* инбридинг не привел к такому результату.

Корреляционный анализ по всем исследуемым линиям не выявил достоверно значимой связи между изучаемыми признаками. Однако для ряда линий (*C-S*, *bw*, *dp*, *vg*, *b*) прослеживается связь (чаще обратная) между половой активностью самцов и половой рецептивностью самок, что не противоречит утверждениям других авторов [8]. В этом отношении интерес вызывает линия *y*, где, в отличие от данных [14], оба эти показателя находятся на низком уровне. Вероятно, это компенсируется дополнительной стимуляцией самцами самок, о чем свидетельствуют высокие значения показателя длительности акта «love song», а также за счет более продолжительной стадии копуляции. Однако данное предположение пока не имеет экспериментальных подтверждений.

Интересно отметить, что для линии *cn* характерно поддержание всех показателей на относительно высоком уровне, что, вероятно, свидетельствует об относительной «безвредности» данной мутации, в частности для полового поведения.

Кроме того, по результатам исследования видно, что половая активность самцов, мутантных по цвету тела, ниже таковой самцов с морфологически измененными крыльями. Данный факт установлен нами впервые и требует дополнительного изучения. Пока можно лишь предположить, что в сложном брачном поведении не последнюю роль играют пигменты.

Большинство мутантных самцов (за исключением *vg*, *b*, *w*) осуществляют более продолжительный акт «love song», что в ряде случаев (*bw*, *w^a*, *y*, *Bar*), по-видимому, обусловлено относительно низкой рецептивностью самок и необходимостью дополнительной их стимуляции.

Интересно отметить, что для двух линий, мутантных по разным аллелям одного гена (*w* и *w^a*), характерны контрастные значения длительности копуляции.

Таким образом, мутации разных генов не только вызывают какие-либо морфологические изменения, но и влияют на половое поведение имаго.

Выводы

1. На половое поведение по-разному оказывают влияние мутации цвета глаз, морфологии крыльев, цвета тела.

2. Низкая половая активность самцов и рецептивность самок в большинстве случаев связана с наличием мутаций в X-хромосоме.

3. Для большинства исследованных мутантных линий характерны более высокие показатели длительности акта «love song» и копуляции (или как минимум одного из этих показателей) по сравнению с линиями дикого типа.

4. Не обнаружено достоверно значимой связи между исследуемыми признаками по всем рассмотренным линиям, что, однако, не исключает ее наличия в ряде случаев.

Список литературы

1. Булаева К.Б. Генетические основы психофизиологии человека. М.: Наука, 1991. 207 с.
2. Проблемы генетической психофизиологии. М.: Наука, 1978. 263 с.
3. Петрищев И.П. О половом воспитании детей и подростков. Минск: Нар. асвета, 1990. 159 с.
4. Искрин В.И. Диалектика полов. СПб.: ИП Комплекс, 2001. 207 с.
5. Нохуров А. Нарушения сексуального поведения. М.: Медицина, 1988. 221 с.
6. Балабанова Л.М. Судебная психология (вопросы определения нормы и отклонений). Донецк: Сталкер, 1998: 145–152.
7. Равич-Щербо И.В., Марютина Т.И., Григоренко Е.Л. Психогенетика. М.: Аспект-Пресс, 2000. 447 с.
8. Эрман Э., Парсонс П. Генетика поведения и эволюция. М.: Мир, 1984. 566 с.
9. Жимулев И.Ф. Генетическая детерминированность поведения дрозофилы и человека. Соросовский образовательный журнал 1997; 1: 22–25.
10. Lindsley D.L., Grell E.H. Genetic Variations of *Drosophila melanogaster*. Carnegie Just. Wash. Publ., 1968. 627 p.
11. Рокицкий П.Ф. Биологическая статистика. Минск: Вышэйшая школа, 1967. 326 с.
12. Кайданов Л.З. Генетические эффекты дестабилизирующего отбора при селекции по адаптивно важным признакам в линиях НА *Drosophila melanogaster*. Генетика 1997; 33, 8: 1102–1109.
13. Полэ И.Р. Анализ генетической детерминации половой активности самцов *Drosophila melanogaster*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.: ЛГУ, 1979. 18 с.
14. Трут Л.Н. Очерки по генетике поведения. Новосибирск: Наука, 1978. 255 с.

ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ СТАТЕВОЇ ПОВЕДІНКИ

Н.Є. Волкова, Л.І. Воробйова

На моделі статевої поведінки *Drosophila melanogaster* проведено порівняльний аналіз за показниками статевої активності самців, статевої рецептивності самок, тривалості акту «love song» та стадії копуляції двох ліній дикого типу та дев'яти мутантних ліній. З'ясовано, що мутації кольору очей, морфології крилової пластини, кольору тіла по-різному впливають на статево поведінку. Присутність мутацій в X-хромосомі у більшості випадків суттєво знижує статево активність самців і статево рецептивність самок. Для мутантних ліній характерні більш високі показники тривалості акту «love song» та стадії копуляції у порівнянні з лініями дикого типу.

Ключеві слова: генетика поведінки, статева поведінка, мутації, *Drosophila melanogaster*, статева активність самців, статева рецептивність самок, «love song», копуляція.

GENETIC ASPECTS OF SEXUAL BEHAVIOR

N.E. Volkova, L.I. Vorobjova

Comparative analysis of two wild type and nine mutant strains was carried out on model of mating behavior *Drosophila melanogaster*. Indices of males' mating activity, females' mating receptivity, duration of one act of «love song» and duration of copulation were measured. Mutations of eyes' color, wings' morphology, body pigmentation affect mating behavior in different manner. Presence of mutations in X-chromosome is accompanied by low males' and females' mating activity. Indices of duration of «love song» and/or duration of copulation are higher in mutant strains, comparing with wild type strains.

Key words: behavior genetics, sexual behavior, mutations, *Drosophila melanogaster*, males' mating activity, females' mating receptivity, «love song», copulation.

Поступила 16.09.03

АКТИВНОСТЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА В ПОСТИНФАРКТНЫЙ ПЕРИОД В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ДЕСИМПАТИЗАЦИИ

В.В. Гаргин

Харьковский государственный медицинский университет

Изучено морфофункциональное состояние адренергического звена вегетативной иннервации сердца и его влияние на воспалительные изменения при инфаркте миокарда. Выявлены дистрофические и реактивные изменения адренергической иннервации сердца, что характеризуется снижением плотности нервных сплетений, увеличением количества атрофичных нейроцитов, уменьшением количества активно функционирующих нейроцитов, снижением интенсивности гистохимических реакций. Более выраженная воспалительная клеточная инфильтрация наблюдается в зонах с низкой плотностью адренергических структур.

Ключевые слова: *сердце, иннервация, гистология, катехоламины, лейкоциты.*

Считается, что перекисно-модифицированные липопротеиды низкой плотности, образующиеся в крови и (или) сосудистой стенке, приобретают аутогенные свойства, а аутоиммунные комплексы в крови и сосудистой стенке вызывают развитие иммунного воспаления, в связи с чем исследователи в последнее десятилетие все чаще говорят о воспалительной природе атеросклероза [1].

На всех стадиях повреждения сосудистой стенки выявляются нейтрофилы, но все же основными клетками являются макрофаги моноцитарного происхождения и специфические субпопуляции Т-лимфоцитов клетки памяти поликлонального происхождения, обладающие цитотоксическими свойствами [2, 3]. Усугубление повреждения ведет к интенсификации миграции макрофагов и Т-лимфоцитов из периферической крови, их размножению *in situ*, а их активация сопровождается высвобождением гидролитических энзимов, цитокинов, хемокинов, ростовых факторов, которые вызывают еще большее повреждение интимы с возникновением фокального некроза [4].

Наличие изменений вегетативной нервной системы при ишемических поражениях сердца не вызывает сомнений, при этом большинство авторов уделяют внимание нарушениям симпатической иннервации. Наблюдаются расхождения во мнении о гипер- или гипofункции адренергического звена при ишемии [5–7]. Клинико-морфологическими исследованиями у больных ИБС выявляется значимое снижение симпатической активности, явления очаговой десимпатизации миокарда [8, 9].

В связи со сказанным целью нашего исследования стало выявление взаимосвязи

между степенью десимпатизации миокарда и воспалительными изменениями в постинфарктный период.

Материал и методы. Исследованы сердца 50 умерших (из них 36 мужчин, или 72 %) от острого инфаркта миокарда в срок от нескольких часов до двух недель. Группой контроля служили 20 сердец погибших вследствие черепно-мозговых травм. Материал после рутинной проводки окрашивали гематоксилином и эозином по Бильшовскому–Гросс, Нислю, глиоксильным методом. Препараты изучали на микроскопе Olympus BX-41 с последующей морфометрией с помощью программы Olympus DP-Soft (Version 3.2). Иммуноморфологическое исследование выполняли на серийных срезах прямым методом Кунса с использованием моноклональных антител (МКА) CD18, трансмембранный белок которых экспрессирован на всех типах лейкоцитов. Данные препараты изучали в люминесцентном микроскопе МЛ-2. Полученные цифровые показатели обрабатывали методом вариационной статистики.

Результаты. При гистологическом исследовании сердец умерших в ранние сроки после инфаркта (до 1 суток) изменения элементов нервной системы в перинфарктной зоне носят как деструктивный, так и реактивный характер. Отмечается набухание и аргирофилия как мягкотных, так и безмякотных нервных волокон, неравномерное их окрашивание с чередованием хорошо и плохо импрегнированных участков. Натёки нейроплазмы и варикозные расширения придают волокнам четкообразный вид. У умерших в более поздние сроки в зонах варикозных утолщений отмечаются явления деструкции, вздутие осевых цилиндров, их фрагмен-

тация и, в конечном итоге, распад на отдельные аргирофильные глыбки и зерна, склерозирование стромы периваскулярных ганглиев с появлением атрофичных нейронов, участков разволокнения нервных волокон.

При изучении нейроцитов, окрашенных по Нисслю, на ранних стадиях инфаркта выявляется уменьшение глыбок тигроидного вещества, его более бледное окрашивание с последующим распылением хроматофильного вещества и приобретением клетки ячеистого вида. При морфометрии отмечается уменьшение активно функционирующих нейроцитов до $(2,5 \pm 1,1) \%$ (в контрольной группе число таких нейроцитов $(13,2 \pm 3,1) \%$, $p < 0,05$), увеличение атрофированных нейроцитов до $(24,1 \pm 5,4) \%$ (в контрольной группе $(4,1 \pm 2,8) \%$, $p < 0,05$).

При гистохимическом исследовании симпатической иннервации глиоксидовым методом выявляется выраженное снижение как интенсивности, так и плотности свечения нервных элементов в ранние сроки инфаркта миокарда на фоне диффузной люминесценции окружающего миокарда. В ранние сроки смерти больных после ишемического приступа наблюдается резкое ослабление люминесценции миокарда и коронарных сосудов. Варикозные расширения, характерные для терминальных структур, в зоне ишемии отсутствовали или были незначительны. Околоинфарктная зона обладала слабо размытой люминесценцией с наличием разрозненных отрезков неяркой люминесценции. По ходу коронарных сосудов отмечалось небольшое количество слабо люминесцирующих нервных структур.

Необходимо отметить, что в этот период наблюдаются участки, преимущественно вокруг гомогенизированных нейронов, где нейрогистохимические реакции наименее выражены, вплоть до практически полного отсутствия значимых результатов, что свидетельствует о наличии зон десимпатизации миокарда. У умерших на 3–5-е сутки после инфаркта наблюдалось практически полное отсутствие адренергических сплетений в пограничной с инфарктом области, выявлялись единичные терминальные окончания. При этом в правом желудочке отмечается несколько более интенсивная по сравнению с группой контроля люминесценция адренергических структур.

При постановке глиоксидовой реакции на миокарде умерших в этот период отмечается восстановление свечения адренергических структур, что свидетельствует о начале восстановления терминалей и претерминалей. Отмечается появление варикозных расширений, число их незначительное. По хо-

ду более крупных сосудов отмечается небольшое количество слабо люминесцирующих нервных структур, окружающий их миокард имеет слабовыраженную размытую люминесценцию. В то же время в периинфарктной зоне сохраняются участки десимпатизации миокарда.

При иммуногистохимическом исследовании сердец отмечается инфильтрация клетками с МКА CD18 пограничных зон, наиболее выраженная к концу вторых суток после начала ишемического приступа. При этом максимальное скопление таких клеток наблюдается в зонах с наименьшим сечением адренергических волокон. По мере восстановления свечения адренергических волокон клеточные инфильтраты с МКА CD18 уменьшаются.

Обсуждение результатов. Динамика изменений при постановке глиоксидовой реакции в виде исчезновения точечных свечений по ходу аксонов, соответствующих накоплению гранул норадреналина, снижение уровня люминесценции вплоть до участков ее полного исчезновения с последующим восстановлением, наличие диффузно-люминесцирующих участков миокарда указывают, что при ОИМ необратимые изменения наблюдаются не во всех адренергических структурах. Часть терминалей, сохранивших свою структуру и восстановивших очаговое свечение, свидетельствует о наличии, по-видимому, нейронов, находящихся в состоянии функционального истощения, однако способных к восстановлению своей функции.

Как известно, в зону ишемии устремляются полиморфно-ядерные лейкоциты, которые активируются под воздействием факторов, характерных для этой зоны (в частности, фактора некроза опухоли), и начинают продуцировать активные формы кислорода и, таким образом, способствуют усилению повреждения [10]. Одним из важных составляющих в патогенезе повреждения сосудистой стенки при атеросклерозе являются нейтрофилы [11, 12]. Имеются сообщения об уменьшении на 43 % зоны инфаркта у животных с нейтрофилопенией по сравнению с таковой в контрольной группе [13]. При этом нейтрофилы повышают чувствительность сосудистого русла к норадреналину [14]. В то же время нестимулированные нейтрофилы снижают высвобождение ацетилхолина [15]. Высказывается предположение, что адренергическая система сердца более чувствительна, чем холинергическая, к действию перекиси водорода, которая выделяется нейтрофилами, инфильтрирующими зону инфаркта миокарда, что вызывает дисбаланс между симпатической и парасимпатической нервной системой [13].

В то же время норадреналин, адреналин (медиаторы симпатической нервной системы), простагландин E, аденозин являются веществами, тормозящими активацию нейтрофилов [16]. При блокаде адренорецепторов усиливается эмиграция лейкоцитов в очаг и их функциональная активность, раньше завершается лейкоцитарная реакция [17]. Установлено, что катехоламины, высвобождаясь при раздражении симпатических нервов в очаге воспаления, тормозят дегрануляцию тучных клеток, противодействуют развитию активной гиперемии и повышению проницаемости микрососудов и, таким образом, ограничивают защитную экссудацию [18]. В целом повышение функции симпатической нервной системы ведет к более вялому течению воспалительного процесса и, напротив, понижение ее функции или десимпатизация ведет к бурному течению, более раннему окончанию воспаления [19], выраженным воспалительным повреждениям [20].

В то же время сердечные афферентные симпатические нейроны, которые активизируются при инфаркте миокарда, способствуют увеличению продукции провоспалительных цитокинов, а для высвобождения цитокинов в поврежденном миокарде необходимо участие неповрежденного блуждающего нерва, что говорит о провоспалительном действии обоих звеньев вегетативной нервной системы при инфаркте миокарда [21]. Необходимо отметить, что потенцирующее действие провоспалительных цитокинов и адренергической системы обладает взаимным характером [22]. По отношению к тучным клеткам, считающимся в последнее время одними из наиболее активных участников в развитии ишемии, нервная система играет активизирующую роль [23].

Гетероморфность миокарда, наряду с очагами десимпатизации, усугубляется образованием в миокарде зон повышенной плотности адренергических сплетений, что ведет к различной чувствительности миокарда к ка-

техоламинам [24]. Это особенно хорошо выражено при сердечно-сосудистой патологии. В отдельных участках миокарда отмечаются зоны избыточного накопления катехоламинов в нервных терминалях. Здесь их плотность, а также интенсивность люминесценции могут многократно превышать среднюю возрастную норму, что, однако, не может компенсировать общих явлений десимпатизации миокарда и лишь усугубляет процесс мозаичного нарушения распределения медиатора в адренергических сплетениях сердца.

Снижение морфофункциональной активности как симпатической, так и парасимпатической нервной системы наблюдается начиная со зрелого возраста и продолжается до глубокой старости [25], в результате чего происходит снижение холин- и адренергического нервного контроля над сердцем. В результате перераспределения путей распада норадреналина, ослабления его захвата симпатическими терминалями повышается чувствительность сердца к гуморальным факторам.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение механизмов взаимосвязи между повреждением сердечной иннервации и воспалительными реакциями в сердечной мышце.

Выводы

1. При остром инфаркте миокарда обратимые изменения наблюдаются не во всех адренергических структурах сердца. Очаговое свечение характеризует нейроны, находящиеся в состоянии функционального истощения и способные к восстановлению своей функции.

2. Часть терминалей сохраняет свою структуру и восстанавливает функциональную активность уже в раннем постинфарктном периоде.

3. Угнетение адренергической иннервации сердечной мышцы при остром инфаркте миокарда способствует развитию воспалительной инфильтрации.

Список литературы

1. *Ridker P.M.* Inflammation, infection and cardiovascular risk: How good in clinical evidence? *Circulation* 1998; 98: 1671–1674.
2. *Lacy F., O'Connor D.T., Schmid-Schonbein G.W.* Plasma hydrogen peroxide production in muscle cells in hypertensives and normotensive subjects at genetic risk of hypertension. *J. Hyperten.* 1998; 16: 291–303.
3. *Wick G., Romen M., Amberger A. et al.* Atherosclerosis, autoimmunity, and vascular-associated lymphoid tissue. *FASEB J.* 1997; 11: 1199–1207.
4. *Fuster V., Ross R., Topol E.J. et al.* Atherosclerosis and coronary disease. Philadelphia Lippincou-Raven, 1996; 1: 606.
5. *Cohn J.N.* Sympathetic nervous system in heart failure. *Circulation* 2002; 106, 19: 2417–2418.
6. *Keys J.R., Koch W.J.* The adrenergic pathway and heart failure. *Recent Prog Horm Res.* 2004; 59: 13–30.
7. *Pepper G.S., Lee R.W.* Sympathetic activation in heart failure and its treatment with beta-blockade. *Archive of Internal Medicine* 1999; 159, 3: 225–234.
8. *Зорин А.В., Ноева Е.А., Хаспекова Н.Б. и др.* Нарушение вегетативной регуляции при ишемии миокарда. *Тер. архив* 1999; 9: 57–61.

9. Щенников А.В., Окнин В.Ю. Клинико-морфологические исследования вегетативной иннервации сердца при ИБС. *Мат. научн. конф. посвященной 80-летию А.М. Вихерта «Актуальные вопросы сердечно-сосудистой патологии»*. М., 1998: 44–45.
10. Ишемия миокарда: от понимания механизмов к адекватному лечению. *Круглый стол. Кардиология* 2000; 9: 106–119.
11. Белова Л.А. Биохимия процессов воспаления и поражения сосудов. Роль нейтрофилов. *Биохимия* 1997; 6: 659–668.
12. Mazzone A., De Servi S., Ricevuti G. et al. Increase expression of neutrophils and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1993; 88: 358–363.
13. Gajewski M., Moutiris J.A., Maslinski S., Ryzewski J. The neuromodulation aspects of ischaemic myocardium: the importance of cholinergic system. *J. Physiol. Pharmacol.* 1995; 46 (2): 107–125.
14. De Kimple S.J., Van Heuven Nolsen D., Nijkamp F.P. Bovine polymorphonuclear leukocytes increase sensitivity to noradrenaline in isolated mesenteric arteries. *Br. J. Pharmacol.* 1992; 105: 581–586.
15. De Kimple S.J., Van Heuven Nolsen D., Nijkamp F.P. Acetylcholine-induced relaxation in bovine isolated mesenteric arteries is suppressed by polymorphonuclear leukocytes. *Br. J. Pharmacol.* 1993; 109: 8–13.
16. Mueller H., Wiengarten R., Ransnas L.A. et al. Differential amplification of antagonistic receptor pathway in neutrophils. *J. Biol. Chem.* 1991; 266: 12939–12943.
17. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 1995. 224 с.
18. Lee Y.M., Hybertson B.M., Cho H.G., Repine J.E. Platelet-activating factor induces lung inflammation and leak in rats: hydrogen peroxide production along neutrophil-lung endothelial cell interfaces. *J. Lab. Clin. Med.* 2002; 140 (5): 312–319.
19. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2001. 624 с.
20. Zhang C., Chen H., Xie H.H. et al. Inflammation is involved in the organ damage induced by sinoaortic denervation in rats. *J. Hypertens.* 2003; 21 (11): 2141–2148.
21. Francis J., Zhang Z.H., Weiss R.M., Felder R.B. Neural regulation of the proinflammatory cytokine response to acute myocardial infarction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 287 (2): 791–797.
22. Li W., Knowlton D., Woodward W.R., Habecker B.A. Regulation of noradrenergic function by inflammatory cytokines and depolarization. *J. Neurochem.* 2003; 86 (3): 774–783.
23. Laine P., Naukkarinen A., Heikkila L., Penttila A., Kovanen P. Adventitial mast cells connect with sensory nerve fibers in atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 2000; 101: 1665–69.
24. Швалев В.Н. Стрессовые ситуации и внезапная сердечная смерть. Психические расстройства и сердечно-сосудистая патология. М.: Либрис, 1994: 39–45.
25. Швалев В.Н., Тарский Н.А. Феномен ранней возрастной инволюции симпатического отдела вегетативной нервной системы. *Кардиология* 2001; 2: 10–14.

АКТИВНІСТЬ ЗАПАЛЬНИХ ЗМІН В ПОСТІНФАРКТНИЙ ПЕРІОД В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТУПЕНЯ ДЕСИМПАТИЗАЦІЇ МІОКАРДА

В.В. Гаргін

Вивчено морфофункціональний стан адренергічної ланки вегетативної іннервації серця та її вплив на запальні процеси при інфаркті міокарда. Виявлено дистрофічні та реактивні зміни морфофункціонального стану адренергічної іннервації серця, що характеризується зниженням щільності нервових сплетень, збільшенням кількості атрофічних нейроцитів, зменшенням кількості активно функціонуючих нейроцитів, зниженням інтенсивності гістохімічних реакцій. Більш виражена запальна клітинна інфільтрація спостерігається в зонах з низькою щільністю адренергічних структур.

Ключові слова: серце, іннервація, гістологія, катехоламіни, лейкоцити.

DEPENDENCE OF INFLAMMATORY CHANGES FROM DESYMPATHISATION DEGREE OF MYOCARDIUM IN POSTINFARCTION PERIOD

V.V. Gargin

The morphofunctional state of adrenergic link of vegetative innervation of the heart and its influence on inflammatory reactions in myocardial infarction is devoted. The degenerative and reactive changes of adrenergic innervation of heart is dedicated, that is characterized by downstroke of density of nervous plexuses, augmentation of amount of atrophic neurocytes, decrease of amount of active functioning neurocytes, depression of intensity of histochemical reactions. More expressed inflammatory cellular infiltration is observed in zones with low density of adrenergic structures.

Key words: heart, innervation, histology, catecholamines, leukocytes.

Поступила 17.03.04

ВЛИЯНИЕ МОНОАМИНОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС

А.В. Яловчук, В.И. Жуков

Харьковский государственный медицинский университет

У 140 детей с перинатальным поражением ЦНС в возрасте 1 мес и в динамике в 1 год исследовали особенности поведения и уровень содержания моноаминов в крови (адреналин, норадреналин, серотонин). У детей годовалого возраста установлены корреляционные связи между значениями моноаминов в крови и такими характеристиками поведения, как адаптивность, приятие и настроение.

Ключевые слова: дети, тяжесть перинатального поражения ЦНС, моноамины, особенности поведения.

Общеизвестно, что тяжесть и прогноз перинатального поражения ЦНС у детей часто объясняется не только локализацией и выраженностью патологического процесса, но и индивидуальными особенностями их нервной системы. Так, мозг каждого индивидуума имеет свои, только ему присущие (генетически детерминированные) структурные, функциональные и метаболические особенности [1, 2], которые обуславливают специфику поведения ребенка и могут непосредственно влиять не только на возникновение у детей соматических нарушений, но и на их прогноз. Следовательно, учет индивидуальных особенностей каждого больного ребенка играет первостепенную роль в процессах реабилитации ЦНС [2, 3].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния уровня содержания моноаминов в крови у детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС на формирование у них особенностей поведенческих характеристик.

Материал и методы. В грудном отделении ОДКБ г. Харькова обследовано 140 детей в возрасте 1 мес и в динамике в 1 год с перинатальным поражением ЦНС. Группу сравнения составили 30 практически здоровых детей такого же возраста, обследованные по разработанной нами программе «Стационар одного дня».

Кроме общеклинического обследования и исследования клинических проявлений нарушений нервной системы, проводили нейросонографию на аппарате Sigma 21 Kontron inst. Темперамент обследованных детей оценивали по шкалам ITQ (EITQ) [3]. Содержание моноаминов (адреналин, норадреналин, серотонин) в крови определяли унифицированными методами [4]. За время наблюдения дети с перинатальным поражением ЦНС

получили 2 курса терапии длительностью 1 мес каждый: ноотропные и поливитаминовые препараты, кавинтон, диакарб, лечебный массаж; повторный курс реабилитации назначался после трехмесячного перерыва.

Полученные результаты статистически обработали.

Результаты. У 34,6 % матерей обследованных детей беременность былаотягощена анемией, у 28,4 % – гестозом, у 24,6 % – угрозой прерывания беременности. Слабость родовой деятельности с последующей стимуляцией отмечалась у 31,4 % женщин, кесарево сечение – у 26,8 %. Асфиксия в родах документирована у 38,9 % детей. Оценка состояния детей по шкале Апгар после рождения составила в среднем 4 и 7 баллов на 1-й и 5-й минутах жизни соответственно.

При первичном обследовании общее состояние детей в возрасте 1 мес было средней степени тяжести (68,4 %), реже – тяжелой (31,6 %). В неврологическом статусе определялись симптомы повышенной возбудимости (76,0 %), мышечной гипертонии в сочетании с гиперрефлексией (82,4 %), выраженные проявления внутричерепной гипертензии (41,5 %). У 16,2 % детей наблюдалась сниженная двигательная активность и гиподинамия.

При проведении нейросонографии у детей 1-го месяца жизни с перинатальным поражением ЦНС регистрировались отек мозга (56,5 %), расширение боковых желудочков (42,5 %), отечно-ишемическая реакция подкорковых ядер (30,5 %), подкорковый глиоз вследствие периваскулярных кровоизлияний (27,0 %).

Средние значения содержания моноаминов в крови у обследованных детей представлены в таблице.

*Значения показателей поведения и содержания моноаминов в крови
в динамике наблюдения у детей с перинатальным поражением ЦНС ($M \pm m$)*

Показатель	Дети с перинатальным поражением ЦНС		Группа сравнения	
	1 мес	1 год	1 мес	1 год
Ритмичность, усл. ед.	3,80±0,09	2,20±0,10*	2,40±0,09	2,00±0,08
Приятие, усл. ед.	3,60±0,11	2,20±0,09*	1,70±0,12	2,30±0,11
Адаптивность, усл. ед.	3,20±0,14	2,00±0,11	2,50±0,09	1,70±0,10
Интенсивность, усл. ед.	4,00±0,10	2,00±0,09*	3,20±0,08	2,80±0,08
Настроение, усл. ед.	3,60±0,10	1,80±0,10*	2,70±0,09	2,00±0,10
Адреналин, нм/л	6,80±0,49	7,99±0,56	5,65±0,45	7,24±0,48
Норадреналин, нм/л	32,45±2,19	39,24±2,25	30,12±2,05	36,10±2,19
Серотонин, нм/л	240,42±13,98	248,67±10,52	140,50±7,74	158,21±10,25

По результатам анализа особенностей поведения обследованные дети с перинатальным поражением ЦНС в возрасте 1 мес преимущественно характеризовались негативной реакцией на новых людей и на перемену места обитания, иногда сопровождающиеся активным протестом. Регистрировались негативные значения показателей приятия и адаптивности, интенсивности поведенческих реакций и негативности настроения.

После проведенной реабилитации значительно улучшилось общее состояние обследованных в динамике детей в возрасте 1 год. Так, при осмотре повышенная возбудимость наблюдалась только у 18,4 % пациентов ($p > 0,001$, в сравнении с результатами в 1 мес), гиперрефлексия – у 22,5 % ($p > 0,001$, в сравнении с предыдущими данными). Позитивная динамика отмечалась и по результатам нейросонографии: дилатация боковых желудочков регистрировалась у 8,0 % пациентов ($p > 0,001$), отечно-ишемическая реакция подкорковых ядер – у 11,1 % ($p > 0,01$), подкорковый глиоз – у 9,5 % ($p > 0,01$). Существенных изменений в колебании содержания моноаминов в крови у обследованных детей в возрасте 1 год отмечено не было (таблица).

Результаты изучения особенностей поведения у обследованных детей 1-го года жизни с перинатальным поражением ЦНС после проведенных курсов реабилитации показали улучшение значений характеристик, отвечающих за ритмичность и приятие, общего настроения и интенсивности поведенческих реакций.

Обсуждение результатов. Поступательное развитие нервной системы у детей в постнатальном онтогенезе определяется не только морфофизиологическим созреванием самого субстрата – нервной ткани и нервных клеток, но и увеличением количества и качества ассоциативных связей как внутри са-

мой системы, так и в организме в целом [1, 5]. Последнее можно наблюдать на примере усиливающейся корреляционной связи в динамике наблюдения между диаметром боковых желудочков мозга, по результатам нейросонографии, и уровнем серотонина в крови у обследованных детей с перинатальным поражением ЦНС. Так, в возрасте 1 мес корреляционная связь между отмеченными параметрами характеризовалась как средней силы ($r = 0,391$), а в 1 год выявлялось значительное ее усиление ($r = 0,909$). В группе сравнения у здоровых детей только в годовалом возрасте появлялась корреляционная связь средней силы между изучаемыми показателями ($r = 0,361$), что, возможно, свидетельствует о напряженности в серотониновой системе у детей с перинатальным поражением ЦНС [1].

Подтверждением последовательности развития ассоциативных связей в нервной системе у детей с возрастом [1, 5] служит то, что нами у годовалых детей с перинатальным поражением ЦНС на фоне значительно уменьшения у них выраженности патологической неврологической симптоматики, клинически подтвержденной результатами нейросонографии, при проведении математического анализа регистрировались зависимости между диаметром боковых желудочков и такими характеристиками поведения, как ритмичность ($r = -0,422$), приятие ($r = -0,468$), адаптивность ($r = -0,601$), настроение ($r = -0,567$). Отмеченное может свидетельствовать об особенностях созревания эмоционального фона у детей с перинатальным поражением ЦНС. Кроме того, у детей 1-го года жизни с перинатальным поражением ЦНС отмечено появление корреляционных связей между значениями адреналина, норадреналина в крови и такими характеристиками поведения, как адаптивность ($r = 0,407$ и $r = 0,708$ соответственно), интен-

сивность ($r=-0,405$ и $r=-0,414$), настроение ($r=-0,589$ и $r=-0,504$).

Известно, что различные приобретенные формы поведения формируются в меняющейся внешней среде, когда внешние раздражители приобретают значение сигналов для качественного изменения и реализации поведенческих реакций при максимальном участии ЦНС [6]. Следовательно, отмеченные нами корреляционные связи могут указывать на механизмы возможного влияния различных экзогенных стрессозависимых факторов на характер постнатального созревания

поведенческих особенностей у детей с перинатальным поражением ЦНС.

Выводы

1. Тяжесть перинатального поражения ЦНС и активность моноаминов в крови у детей раннего возраста могут определять направленность их эмоционально-поведенческих реакций, собственно темперамент ребенка.

2. Зависимость особенностей поведения у детей с перинатальным поражением ЦНС от уровня содержания в их крови моноаминов с возрастом становится более прочной.

Список литературы

1. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология: Руководство. М.: Триада-Х, 2001. 639 с.
2. Камаев И.А., Позднякова М.А., Иорданская Н.А. Факторы риска и прогнозирование формирования нервно-психической инвалидизирующей патологии у детей. Рос. педиатр. журн. 1999; 4: 26–29.
3. Кельмансон И.А. Оценка темперамента ребенка первого года жизни. СПб.: СОТИС, 2000. 96 с.
4. Schlumpf M., Lichtensteiger W., Langemann H. et al. A fluorometric micromethod for the simultaneous determination of serotonin, noradrenalin and dopamine in mg amounts of brain tissue. Biochem. Pharmacology 1974; 23, 17: 2337–2446.
5. Адрианов О.С. Организованный мозг (очерк о принципах конструкции функциональной организации мозга). Сообщение 2-е. Успехи физиол. наук 1995; 26, 2: 18–30.
6. Физиология. Основы и функциональные системы: Курс лекций. Под ред. К.В. Судакова. М.: Медицина, 2000. 784 с.

ВПЛИВ ВМІСТУ МОНОАМІНІВ У КРОВІ В ДІТЕЙ З ПЕРИНАТАЛЬНИМ УРАЖЕННЯМ ЦНС НА ФОРМУВАННЯ У НИХ ПОВЕДІНКОВИХ ХАРАКТЕРИСТИК

А.В. Яловчук, В.І. Жуков

У 140 дітей з перинатальним ураженням ЦНС у віці 1 міс та в динаміці в 1 рік досліджували особливості поведінки та значення вмісту моноамінів у крові (адреналін, норадреналін, серотонін). У дітей годовалого віку встановлені кореляційні зв'язки між значеннями моноамінів у крові і такими характеристиками поведінки, як адаптивність, прийняття та настрої.

Ключові слова: діти, тяжкість перинатального ураження ЦНС, моноаміни, особливості поведінки.

VALUES OF MONOAMINES CONTAINED BY THE BLOOD OF CHILDREN WITH PERINATAL INJURY OF CNS, AND ITS INFLUENCE ON THEIR BEHAVIORAL FEATURES

A.V. Yalovchuk, V.I. Zhukov

140 children with perinatal injury of CNS aging 1 month and in dynamics 1 year were investigated as regards their behavioral features as well as the values of monoamines contents in their blood (adrenalin, noradrenalin, serotonin). Children aging 1 year have manifested correlation connections between the monoamines contents in blood and such behavioral features as adaptability, acceptance, and mood.

Key words: children, weight of perinatal injury of CNS, monoamines behaviour, features.

Поступила 25.06.03

ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЕ СВЯЗИ СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Е. А. Броше

Харьковский государственный медицинский университет

Изучены вопросы взаимосвязи липидного обмена с микроэкологической системой у больных псориазом. Показано, что у больных пациентов происходит снижение колонизационной резистентности толстого кишечника, что приводит к включению «порочного круга» в системе ассоциация микробов – «хозяин» и прогрессированию основного заболевания.
Ключевые слова: липидный метаболизм, липидный дистресс-синдром, микроэкологическая система.

В настоящее время благодаря фундаментальным исследованиям в области теоретической медицины накопилось достаточно много фактов, свидетельствующих о связи различных заболеваний, в том числе и псориаза, с патологией липидного обмена [1].

Все заболевания, патогенетически связанные с нарушениями липидного гомеостаза (облитерирующий атеросклероз, хроническая ишемическая болезнь сердца, холестероз желчного пузыря, желчекаменная болезнь, липогенный панкреатит, жировой гепатоз, диабет и др. [2–9]), объединены единым названием – липидный дистресс-синдром (ЛДС) [10]. Доказано, что ЛДС часто формируется на фоне функциональных расстройств печени, нарушений синтеза желчи гепатоцитами, снижения активности купферовских клеток ретикулоэндотелия и др. [10].

Значению микробной экологии пищеварительного тракта в реализации физиологических функций и патологических нарушений печени при ЛДС до настоящего времени уделяется необоснованно мало внимания. Недостаточно изучено участие микрофлоры пищеварительного тракта в процессе энтеро-гепатической циркуляции желчных кислот. Не вызывает сомнений, что снижение детоксикационной функции микрофлоры кишечника, связанной с микроэкологическими нарушениями, сопряжено со структурно-функциональным состоянием печени [11]. Вместе с тем подавляющее большинство микроорганизмов способно деконъюгировать желчные кислоты. Поэтому усиленное размножение в кишечнике прежде всего анаэробов, обладающих повышенной деконъюгирующей активностью в отношении связанных желчных кислот, и образование токсических эндогенных солей желчных кислот является важным предвестником возникновения нарушений

всех функций печени, включая деятельность купферовских клеток и всей системы монокулярных макрофагов [1].

В этой связи формирование и прогрессирование ЛДС, независимо от органа-мишени, необходимо рассматривать в тесной взаимосвязи с микробиоценозом пищеварительного тракта. Схематически это можно представить следующим образом: нарушение микроэкологии кишечника – накопление эндотоксинов в кишечнике – поступление эндотоксинов по портальной вене в печень – повреждение клеток ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) печени – усиление патологического влияния токсинов немикробного происхождения – нарушение функции гепатоцитов – дислипидопротеидемия – ЛДС [12].

Основным органом-мишенью при ЛДС является печень. Ее поражение проявляется в виде дистрофии и жирового гепатоза, ведущую роль в которых играет РЭС, действующая в тесной кооперации с гепатоцитами [1, 13]. Регуляция РЭС печени очень сложна, ее клетки легко переходят из одного функционального состояния в другое. Основной регуляторный механизм осуществляется путем премирования купферовских клеток [10]. В качестве премирующего стимула выступают липополисахариды эндотоксинов грамотрицательной микрофлоры толстой кишки. Стимулированные эндотоксином клетки РЭС вырабатывают большое количество различных цитокинов [1]. При этом происходит торможение активности монооксигеназ в гепатоцитах [14], нарушается сложная кооперация клеток РЭС с гепатоцитами, что приводит к снижению скорости гидролиза эфиров холестерина в печени и выведения их вместе с холестерином в желчь [1]. Повышенное поступление липополисахаридов, эндотоксинов, кроме непосредственного влияния на обмен

холестерина, опосредованно, через ту же РЭС печени, нарушает суммарный синтез белка гепатоцитами, при этом в них обнаруживаются поврежденные мембраны и дегенерация органелл [1].

Синусоидальные клетки в своем взаимодействии связаны как структурно, так и функционально. Они участвуют в метаболизме липидов, белков, липопротеинов, биогенных аминов, цитокинов и т. д. Кооперативные связи синусоидальных клеток, определяющих внутрипеченочный гомеостаз, подчинены «обслуживанию» гепатоцита, осуществляющего основные специализированные функции печени [1]. Исследования многих авторов свидетельствуют о высокой корреляционной связи структурно-функционального состояния печени с микроэкологической системой [1, 11, 12, 15].

Целью настоящего исследования являлось изучение уровня и спектра летучих жирных кислот в фекалиях у больных псориазом при нарушениях микробиоценоза кишечника как преморбидного фактора в развитии ЛДС и псориаза и возможная коррекция его пре- и пробиотиками.

Материал и методы. Обследовано 37 женщин, находящихся на лечении по поводу псориаза, сочетающегося с нарушениями липидного обмена и микроэкологическим дисбалансом.

Структурно-метаболический дисбаланс микробиоценоза кишечника у пациенток исследовали методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ). Определяли уровень и спектр летучих жирных кислот, устанавливали концентрацию в материале секреторного иммуноглобулина IgA на основе копрологического анализа.

Результаты. В ходе изучения состояния микробиоценоза кишечника при ЛДС у больных псориазом выявлены микроэкологические причинно-следственные связи структурно-метаболических нарушений. При биохимическом анализе состояния микрофлоры у пациенток было выявлено снижение общего количества летучих жирных кислот (ЛЖК) в 2 раза по сравнению с нормой. Уровень уксусной кислоты (C_2) был снижен относительно нормальных значений на 65,7 %; пропионовой (C_3) – на 37,4 %; масляной (C_4) – на 22,3 % (рисунок), то есть дефицит ЛЖК был обусловлен преимущественно недостатком уксусной кислоты. Профиль ЛЖК достоверно отличался от нормы, но общая закономерность ($C_2 > C_3 > C_4$) тем не менее сохранялась (таблица).

Для ЛДС больных псориазом был характерен стандартный профиль ЛЖК при выраженном их количественном дефиците. Это,

по-видимому, можно объяснить тем, что ЛЖК вырабатываются строгими сахаролитическими анаэробами [16], составляющими почти 90 % общей численности микробного сообщества. Значительное снижение количества ЛЖК прежде всего следует рассматривать как проявление тяжелых дисбиотических сдвигов, затрагивающих основ-

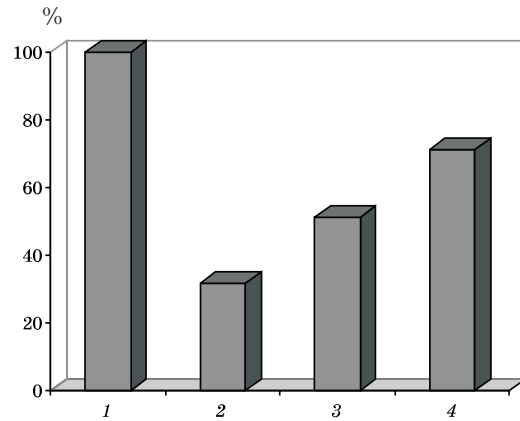


Рис. 2. Профиль ЛЖК у больных псориазом с ЛДС и микроэкологическим дисбалансом: 1 – норма; 2 – C_2 ; 3 – C_3 ; 4 – C_4

Уровень летучих жирных кислот и секреторного IgA в фекалиях у больных псориазом на фоне дисбиотических процессов

Показатель	Норма	Больные псориазом
C_2 , мг/дл	6,3±0,4	1,99±0,37*
C_3 , мг/дл	1,7±0,2	0,87±0,19*
C_4 , мг/дл	1,11±0,08	0,79±0,18*
Секреторный IgA, мкг/мл	> 245	49±23*
Анаэробный индекс, мг/дл	0,9	1,81±0,19*

* $p < 0,05$.

ные микроэкологические сообщества, а именно бифидобактерии, бактероиды, фузозии и эубактерии, что наблюдалось во всех 37 случаях и соответствовало данным [11]. Из этого следует, что снижение концентрации ЛЖК отражает не спектр дисбиотических нарушений, а изменения метаболических основ инфраструктуры микробного симбиоза.

Полученные данные позволили рассчитать величину анаэробного индекса, свидетельствующего о смещении окислительно-восстановительного потенциала продуктов брожения и представляющего собой сумму окислительно-восстановительных потенциалов [16]. Он составил (1,72±0,19) ед. при норме (0,9±0,3) ед., $p < 0,05$. Его повышение свидетельствует о серьезных сдвигах в соот-

ношениях анаэробы/аэробы в пользу последних, что доказывает причину столь выраженного снижения уровней ЛЖК за счет уменьшения количества основных продуцентов уксусной кислоты (бифидо- и лактобактерий) [13, 15].

Известно, что ЛЖК образуются не только при различных видах брожения глюкозы, но и при распаде гликопротеидов, белков, липидов и т. д. Окисляясь в цикле Кребса, ЛЖК в значительной мере восполняют энергетические потребности колоноцитов и осуществляют значительный вклад в липо- и гликонеогенез [17–19].

Исследования показали значительную роль кишечной микрофлоры в развитии нарушений функций печени у псориазических больных с ЛДС.

Микрофлора, участвуя в процессе детоксикации, сама по себе способна осуществлять микробную трансформацию метаболитов, после чего они быстрее и легче диссимилируются в печени. Кроме того, сами метаболиты микрофлоры изменяют полярность различных соединений, уменьшая тем самым скорость экскреции метаболитов и транслокацию их из кишечника в кровеносное русло [15, 20, 21].

Известно, что в процессе деконъюгации комплексов желчных кислот с таурином и глицином активное участие принимают ферменты различных бактерий. В норме дезоксихолевая и хенодезоксихолевая кислоты при участии секреторного IgA, влияющего на антимикробную активность этих кислот, подавляют рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Установленный нами уровень секреторного IgA свидетельствует о снижении колонизационной резистентности толстой кишки, с одной стороны, с другой – о создании при непременном участии IgA всех условий для развития хронического воспалительного процесса в кишечнике.

Полученные данные позволяют заключить, что нарушения функции печени при ЛДС являются следствием нарушения симбиоза в системе микробные ассоциации – «хозяин» в результате различных агрессивных как эндогенных, так и экзогенных взаимодействий. Побеждает в этом «метаболическом поединке» микробиота при помощи активации ферментативного аппарата бак-

терий и высвобождения эндотоксинов. Последние, повреждая эпителий кишечника, в значительной мере нарушают метаболизм желчных кислот в цикле их энтерогепатической циркуляции, приводя в итоге к дислипотеинемии и ЛДС [11].

Применение пре- и пробиотиков, локально воздействующих на микробиоценоз кишечника, достоверно сокращало сроки активной терапии и значительно удлиняло промежутки ремиссии.

Таким образом, кишечная микрофлора представляет собой сложный метаболический орган, дефекты функционирования которого приводят к серьезным нарушениям гомеостаза. Следствием этих нарушений являются эндотоксемия, бактериальная транслокация, нарушение функции печени, приводящие, возможно, в конечном результате к различным дерматологическим нарушениям и, в частности, к псориазу. В этой связи вполне логичен рациональный подход к терапии различных транслокаций микрофлоры, состоящий в поддержке роста существующей кишечной флоры, физиологически адекватной организму человека, который способен нормализовать эти нарушения и стабилизировать течение ЛДС, то есть уменьшить прогрессирование патологических изменений в органах-мишенях.

Выводы

1. При липидном дистресс-синдроме у больных псориазом происходят значительные нарушения желчепродуцирующей функции печени.

2. На фоне выраженных дисбиотических изменений у больных псориазом происходит снижение фагоцитарной активности купферовских клеток.

3. Пребиотикотерапия купирует дисбиотические состояния у больных псориазом, способствуя при этом восстановлению функций печени при липидном дистресс-синдроме и нормализации липидного метаболизма.

4. Коррекция дисбиотических состояний у больных псориазом на фоне дислипидемических состояний должна включаться в общий комплекс клинического липидокорригирующего лечения, что значительно сокращает сроки активной терапии и значительно удлиняет периоды ремиссии.

Список литературы

1. *Маянский Д.Н., Виссе Э., Декер К.* Новые рубежи гепатологии. РАМН. Сиб. отд. Новосибирск, 1992. 264 с.
2. *Болдырев А.А.* Биохимия мембран (Введение в биохимию мембран). М.: Высшая школа, 1986. 112 с.
3. *Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Петухов В.А. и др.* Дислипидотеинемия при панкреонекрозе: причинно-следственные взаимосвязи. Хирургия 1995; 3: 23–26.

4. Getz G.S., Vesselinovitch D., Wissler R.W. A dynamic pathology of atherosclerosis. *Am. J. Med.* 1969; 46: 657–673.
5. Nevelsteen A., Suy R., Daenen W. et al. Report of the surgical correction of high blood cholesterol. *Surgery* 1980; 88, 5: 642–653.
6. Patsch J.P. Lipid lowering drugs in preventing of atherosclerosis. *Internist. Berlin*, 1989; 30 (5): 309–314.
7. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis – an update. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 489–500.
8. Ross R., Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science* 1976; 193: 1094–1100.
9. Thompson G.R. A handbook of hyperlipidemia. London, 1991. 255 p.
10. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром в хирургии. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1999; 127, 6: 604–611.
11. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1 и 2. М., 1998.
12. Fuller R., Gibson G.R. Modifications of the intestinal microflora using probiotics and prebiotics. *Scand. J. Gastroenterol.* 1997; 32 (Suple 222): 28–32.
13. Дибиров А.Д., Петухов В.А. и др. Морфофункциональные изменения органов гепатопанкреатобилиарной системы при экспериментальной дислипидемии. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2000; 7: 45–51.
14. Jacyna M. R., Bouchier I. A. DM Cholesterosis: a physical cause of function disorder. *Brit. J. Surg.* 1987; 295: 619–620.
15. Мак-Мюррей У. Обмен веществ у человека. Пер. с англ. М.: Мир, 1980. 280 с.
16. Cato E.P., Cummins C.S., Holdeman L.V. et al. Virginia Polytechnic Institute: Anaerobic. Laboratory, 2-d Rev., Blacksburg, 1970: 82–87.
17. Anderson J.V. The impact of SCFAs on systemic metabolism. SCFAs and metabolism. Short Chain Fatty Acides. Congress Short Report Falk Symposium, comp. by W. Scheppach, Strasbourg, 1993: 27.
18. Demigne C. SCFAs and hepatic metabolism. *Ibid*: 28–29.
19. Stephen A.M. Propionate and its role in lipid metabolism. *Ibid*: 27–28.
20. Бабин В.Н., Домарадский И.В., Дубинин А.В., Кондракова О.А. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры. *Рос. хим. журн.* 1994; XXXVIII, 6: 66–68.
21. Готтшалк Г. Метаболизм бактерий. Пер. с англ. М.: Мир, 1982. 310 с.

ПРИЧИННО-НАСЛІДКОВІ ЗВ'ЯЗКИ СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ

О.А. Броше

Вивчено питання зв'язку ліпідного обміну з мікроекологічною системою у хворих на псоріаз. Показано, що у хворих пацієнтів знижується колонізаційна резистентність товстого кишечника, що призводить до включення «порочного кола» в системі асоціація мікробів – «хазяїн» і прогресування основного захворювання.

Ключові слова: ліпідний метаболізм, ліпідний дистрес-синдром, мікроекологічна система.

CAUSAL AND CONSEQUENT CORRELATION OF METABOLIC AND STRUCTURAL DISTURBANCES IN PATIENTS WITH PSORIASIS

Е.А. Broshe

The question of correlation between lipid metabolism and microecological system in patients with psoriasis were studied. The decrease of colonization resistance of large intestine was indicated in the patients. This results in formation «depraved cycle» in system of microorganism – owner association and progress of basic disease of patients.

Key words: lipid metabolism, lipid distress syndrome, microecologic system.

Поступила 18.09.03

ЗАЩИТНОЕ ВЛИЯНИЕ КСАНТИНОВ НА СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ ПРИ ЭМОЦИОНАЛЬНОМ СТРЕССЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Е.О. Зубова

Харьковский государственный медицинский университет

Показано, что предварительное введение производных ксантина (кофеина, эуфиллина, пентоксифиллина) защищает центральную нервную и сердечно-сосудистую системы от неблагоприятного воздействия эмоционального стресса, который в эксперименте у крыс проявляется нарушением суммационной способности ЦНС и эмоционально-поведенческих реакций, а также изменением показателей ЭКГ и уровня АД.

Ключевые слова: производные ксантина, антистрессовая защита.

Одним из приоритетных направлений современной фармакологии является поиск и изучение лекарственных препаратов с высокой биологической активностью для расширения арсенала эффективных средств медикаментозной профилактики и терапии не только заболеваний, но и патологических состояний, которые возникают в экстремальных условиях, вызывающих эмоциональный стресс [1]. Негативное эмоциональное напряжение относится к современным факторам риска и может приводить к различным заболеваниям стрессового генеза [2], общей патогенетической основой которых является гипоксия [3]. В связи с этим препараты с антигипоксическими свойствами относят к стресс-протекторам, что уже нашло свое подтверждение в эксперименте и клинике [4]. Одной из перспективных групп антиоксидантов, способных устранять гипоксические нарушения, восстанавливая реципрокность одновременно в нескольких внутриклеточных сигнальных системах, являются производные ксантина [5]. Их фармакологические эффекты за счет рецепторно-молекулярных механизмов антиоксидантного действия могут обеспечивать защиту от неблагоприятного влияния различных экстремальных факторов [6]. В то же время специальные исследования антистрессового действия производных ксантина в литературе отсутствуют. Поэтому целью данной работы было изучение в эксперименте защитного антистрессового влияния производных ксантина (кофеина, эуфиллина, пентоксифиллина) по данным состояния центральной нервной и сердечно-сосудистой систем как наиболее чувствительных к стрессу.

Материал и методы. Опыты выполнены на 108 белых половозрелых крысах-самцах

линии WAG популяции Вистар, массой 200–250 г, которые были распределены в три группы: интактный контроль, эмоциональный стресс и эмоциональный стресс с препаратом. Эмоциональный стресс моделировали в виде конфликта афферентных раздражений по Ф.П. Ведяеву [7], который продолжался в течение двух дней (4 и 2 часа), перед началом каждого этапа вводили один из исследованных препаратов. Кофеин, эуфиллин и пентоксифиллин в дозе 100 мг/кг, апробированной и описанной в работе [8], вводили однократно внутривенно. Препаратом сравнения служил пираретам, который в дозе 150 мг/кг использовали в аналогичных экспериментальных условиях. Животные контрольной группы получали в тех же условиях дистиллированную воду.

О состоянии центральной нервной системы судили по суммационно-пороговому показателю (СПП) [9], эмоционально-поведенческим реакциям (ЭПР) в «открытом поле» [10]; состояние сердечно-сосудистой системы оценивали по данным ЭКГ, которую снимали во II отведении на электрокардиографе «Салют», – частоте сердечных сокращений (ЧСС), зубцу Т и уровню АД, определяемому у крыс электропъезографически [11].

Полученные данные обработали с применением t-критерия Стьюдента [12] при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Эмоциональный стресс приводит к возникновению у животных ряда нарушений, что свидетельствует о наличии у них реакции тревоги. Как видно из табл. 1, у крыс снижается СПП, нарушается ориентировочно-исследовательская реакция, что выражается в закономерном уменьшении количества пересеченных квадратов в «открытом поле». При анализе

Таблица 1. Влияние производных ксантина ($M \pm m$) на состояние ЦНС у крыс в условиях эмоционального стресса (ЭС)

Условия опыта	СПП	Эмоционально-поведенческие реакции в «открытом поле»					
		кол-во пересеченных квадратов	кол-во вставаний	кол-во обследований	кол-во умываний	кол-во уринаций	кол-во дефекаций
Контроль	6,2±0,3	54,2±1,8	8,0±0,5	3,0±0,4	2,7±0,3	0,7±0,2	2,5±0,2
ЭС	4,3±0,2*	33,5±1,1*	5,7±0,3*	1,0±0,3*	1,7±0,2*	1,3±0,2*	2,8±0,3
КФ + ЭС	6,3±0,2 [#]	48,3±2,3 [#]	7,3±0,4 [#]	3,2±0,3 [#]	3,0±0,4 [#]	1,5±0,2*	2,7±0,2
ЭФ + ЭС	5,5±0,2 [#]	44,0±1,3 [#]	7,7±0,3 [#]	3,0±0,3 [#]	2,8±0,3 [#]	1,5±0,2*	2,3±0,2
ПОФ + ЭС	5,8±0,3 [#]	50,5±1,6 [#]	8,2±0,3 [#]	3,0±0,4 [#]	2,7±0,2 [#]	1,0±0,3	2,7±0,3
ПЦ + ЭС	5,5±0,2 [#]	48,5±1,8 [#]	7,5±0,3 [#]	2,7±0,3 [#]	2,5±0,5	0,8±0,2	3,7±0,3*

Примечания: 1. Здесь и в табл. 2 и 3. 1. КФ – кофеин; ЭФ – эуфиллин; ПОФ – пентоксифиллин; ПЦ – пираретам. 2. * Разница, достоверная с контролем; [#] разница, достоверная с эмоциональным стрессом.

других показателей поведенческих реакций: количества обследованных отверстий, числа вертикальных подъемов, а также эмоциональной реакции в виде количества умываний, отмечено их уменьшение. Число уринаций и дефекаций увеличено, при этом число уринаций – статистически достоверно.

Со стороны сердечно-сосудистой системы стрессированных крыс отмечается увеличение ЧСС, по данным ЭКГ (табл. 2); снижение амплитуды зубца Т, что свидетельствует о наличии гипоксии, и повышение уровня АД (табл. 3).

Таблица 2. Влияние производных ксантина на функциональное состояние сердца у крыс в условиях эмоционального стресса ($M \pm m$)

Условия опыта	ЧСС, уд/мин	Зубец Т, мВ
Исходные данные	358,0±9,3	0,190±0,017
ЭС	453,0±14,8*	0,110±0,012
КФ + ЭС	414,0±23,4	0,19±0,02 [#]
ЭФ + ЭС	377,0±17,9 [#]	0,150±0,018
ПОФ + ЭС	375,0±16,4 [#]	0,150±0,025
ПЦ + ЭС	375,0±2,1 [#]	0,140±0,019

Таблица 3. Влияние производных ксантина на уровень АД у крыс в условиях эмоционального стресса

Условия опыта	АД, ($M \pm m$) мм рт. ст.	
	до стресса	после стресса
ЭС	102,0±6,0	133,0±8,8*
КФ + ЭС	110,0±6,6	120,0±6,3
ЭФ + ЭС	107,0±7,0	99,0±5,9 [#]
ПОФ + ЭС	109,0±5,1	97,7±3,4 [#]
ПЦ + ЭС	103,0±4,8	105,0±5,2 [#]

Предварительное введение производных ксантина влияет на центральные проявления стресс-реакции: СПП в сравнении с эмоциональным стрессом повышают до уровня контроля все исследованные препараты, что свидетельствует об усилении процессов торможения в головном мозге.

Все препараты статистически достоверно повышают двигательную активность животных в виде увеличения количества пересеченных квадратов (ПОФ>ПЦ>КФ>ЭФ), количества вставаний (ПОФ>ЭФ>ПЦ>КФ), активизируют исследовательскую реакцию (КФ>ЭФ=ПОФ>ПЦ), восстанавливают число умываний (КФ>ЭФ>ПОФ). Вместе с тем эмоциональные реакции в виде числа уринаций и дефекаций сохраняются на уровне эмоционального стресса.

Со стороны сердечно-сосудистой системы введение всех препаратов, за исключением кофеина, снижает ЧСС по сравнению с эмоциональным стрессом до исходного уровня. Амплитуда зубца Т снижается по сравнению с эмоциональным стрессом только после введения кофеина, под влиянием остальных препаратов отмечается тенденция к ее снижению. АД снижается до исходных данных в опытах с эуфиллином и пентоксифиллином; кофеин не защищает этот показатель, сохраняя его на уровне эмоционального стресса. Препарат сравнения пираретам в условиях эмоционального стресса положительно влияет на ЧСС и уровень АД, уступая в последнем пентоксифиллину.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что изученные производные ксантина обладают защитным влиянием на состояние центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, нарушенное эмоциональным стрессом. При этом со стороны центральной нервной системы в первую очередь восстанавливается суммационная спо-

собность, двигательная активность и исследовательское поведение крыс, более выражено в опытах с пентоксифиллином. Из эмоциональных реакций восстанавливается показатель груминга (умывание) в одинаковой степени под влиянием всех трех препаратов. Их защитное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы проявляется в отношении отдельных показателей – ЧСС и уровня АД. При этом антистрессовое действие оказывают эуфиллин и пентоксифиллин.

Отмеченные защитные эффекты производных ксантина проявляются однонаправленно с препаратом сравнения пираретамом,

а в отдельных случаях даже более выражены (пентоксифиллин), что свидетельствует об их метаболическом механизме действия, подобном пираретаму.

Выводы

1. Производные ксантина (кофеин, эуфиллин, пентоксифиллин, 100 мг/кг) восстанавливают нарушенное эмоциональным стрессом состояние центральной нервной и сердечно-сосудистой систем.

2. Защитное действие изученных производных ксантина отражает их антистрессовые свойства.

Список литературы

1. Киричек Л.Т., Щербак Н.Р., Ганзий Т.В. и др. Кардиопротекторные свойства препаратов с антистрессовым действием в эксперименте. V Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл. М., 1998: 574.
2. Хананашивили М.М. Психогенный стресс: теория, эксперимент и практика. Вестник РАМН 1998; 8: 13–16.
3. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиокислительный гомеостаз в норме и патологии. К.: Наук. думка, 1997. 420 с.
4. Дорошкевич Н.А., Анцулевич С.Н., Виноградов В.В. Влияние α -токоферола на функцию коры надпочечников при стрессе. Укр. биохим. журн. 1991; 5: 79–83.
5. Лук'янчук В.Д., Белоусова Г.П., Савченкова Л.В. Ксантины: фармакологія і можливості клінічного застосування. Ліки 1998; 6: 40–47.
6. Кухарчук В.В., Шумаев К.Б., Дмитровский А.А. и др. Ингибирование астаксантином окисления алипопротеин-В-содержащих липопротеидов плазмы крови человека. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1997; Т. 123: 285–288.
7. Ведяев Ф.П., Воробьева Т.М. Модели и механизмы эмоциональных стрессов. Харьков–Киев: Здоров'я, 1983, 134 с.
8. Белоусова Г.П. Патогенетичне обґрунтування фармакокорекції гіпоксичного синдрому похідними ксантину: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Одеса, 2000. 13 с.
9. Сперанский С.В. О преимуществах использования нарастающего тока при исследовании способности белых мышей к суммации подкорковых импульсов. Фармакол. и токсикол. 1965; 1: 123–124.
10. Hall G.S. Цитир. по Д.А. Кулагину, В.К. Федорову. Исследование эмоциональности у крыс линий Вистар и Крушинского–Малоткиной методом «открытого поля». Генетика поведения. Л.: Наука, 1969: 35–41.
11. Расин М.С., Жукова С.В., Киселев М.П., Федорченко О.Е. Пьезоэлектрическая регистрация пульса и давления на хвостовой артерии крыс. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1971; 11: 121–122.
12. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963: 10–32.

ЗАХИСНИЙ ВПЛИВ КСАНТИНІВ НА СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМ ЗА УМОВ ЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Є.О. Зубова

Показано, що попереднє введення похідних ксантину (кофеїну, еуфіліну, пентоксифіліну) захищає центральну нервову та серцево-судинну системи від несприятливої дії емоційного стресу, який в експерименті у щурів виявляється порушенням сумарної здатності ЦНС та емоційно-поведінкових реакцій, а також зміною показників ЕКГ і рівня АТ.

Ключові слова: похідні ксантину, антистресовий захист.

PROTECTIVE ACTION OF XANTHINES ON THE FUNCTION OF CENTRAL NERVOUS AND CARDIOVASCULAR SYSTEMS UNDER THE CONDITION OF EXPERIMENTAL EMOTIONAL STRESS

E.O. Zubova

Experimental emotional stress in rats manifested by increase of summation ability of CNS and behavioral reactions and changes of ACG and level of BP as well. It was shown that preliminary administration of xanthine derivatives (caffeine, euphylline) is protecting central nervous and cardiovascular systems against harmful action of emotional stress.

Key words: derivative of xanthine, defensive properties.

Поступила 01.09.03

КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЛИСОБАКТ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

*И.Г. Лесовая, А.Л. Иващенко, В.В. Лысенко, Н.Н. Михайленко,
Т.В. Ткач, Ю.Ю. Ярославская, М.И. Бондаренко,
В.В. Волкова, Н.Ю. Малькова*

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Представлена информация о применении препарата Лисобакт у больных с хроническими сиаладенитами, переломами челюстей, состояниями после оперативных вмешательств в полости рта. Результаты проведенных клинических и микробиологических исследований обосновывают назначение препарата больным с указанной патологией.

Ключевые слова: лисобакт, лизоцим, микрофлора, челюстно-лицевая область.

В связи с функционально-анатомическими условиями челюстно-лицевой области одним из главных моментов в развитии заболеваний указанной локализации является условно-патогенная микробная флора, вирусы и простейшие. Травмирующие факторы различной этиологии, а также острое и хроническое воспаление в мягких и костных тканях лица, слюнных железах, пародонте и собственно слизистой полости рта сопровождаются нарушением местной и общей иммунорезистентности пациента. На фоне часто развивающегося вторичного иммунодефицита или аутоиммунного конфликта возникает потребность в коррекции бактериального фактора. Широко рекламируемые методы антибактериальной терапии являются симптоматически направленными и не всегда позволяют достичь желаемой цели. Так, одним из главных факторов, снижающих эффективность антибиотиков, является их иммуносупрессивное действие. Как известно, в иммунной системе существует естественный синтез биологически-активных веществ, выполняющих защитную, в том числе антибактериальную, функцию. Одним из производных МАЛТ-лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми, является лизоцим. При острых и хронических патологиях челюстно-лицевой области потребность в лизоциме резко возрастает [1–3].

В связи с указанным наше внимание привлек препарат Лисобакт, выпускаемый фирмой *Bosnalijek* (Босния и Герцеговина) для применения в стоматологии. Лисобакт – это оральный антисептик, в состав которого входят два основных действующих вещества – лизоцим и пиридоксина гидрохлорид.

Лизоцим (мураминидаза) – фермент класса гидролаз с выраженным антибактериаль-

ным эффектом, по своей структуре являющийся мукополисахаридом. Антимикробный эффект обусловлен гидролизом N-гликозидных связей и способностью повреждать цитоплазматическую мембрану бактерии. Эффективен по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам и в меньшей степени – к вирусам и грибкам. Кроме того, лизоцим повышает неспецифическую резистентность организма и оказывает местное противовоспалительное действие. Второй действующий компонент – пиридоксина гидрохлорид. Пиридоксин активно участвует в обмене триптофана, метионина, цистеина, глутамина, жирового обмена, необходим для нормального функционирования периферической нервной системы. Пиридоксин оказывает защитное действие на слизистую оболочку полости рта, предупреждая развитие молочницы [4, 5].

Целью настоящего исследования явилась оценка клинико-микробиологической эффективности препарата Лисобакт у больных с различной патологией челюстно-лицевой области.

Материал и методы. Для выполнения поставленной цели препарат Лисобакт был назначен 41 больному в возрасте от 19 до 63 лет с различной патологией и состоянием после оперативного вмешательства. Все пациенты были разбиты на несколько групп по нозологиям. 1-я группа – 15 больных с хроническими воспалительными заболеваниями слюнных желез в сочетании с кандидозным стоматитом, хейлитом; 2-я – 12 человек с явлениями катарального и гипертрофического гингивита на фоне ношения назубных алюминиевых проволочных шин; 3-я – 14 пациентов с состоянием после оперативного вмешательства в полости рта: гайморотомия, цистэкто-

мия, удаление новообразования, экстракция зуба, иссечение капюшона при затрудненном прорезывании зубов. В контрольную группу вошли 10 пациентов с различными состояниями после оперативного вмешательства в полости рта, которые применяли для антисептической обработки полости рта раствор 0,02% -ного фурацилина.

Среди клинических критериев, используемых в оценке эффективности применения препарата Лисобакт, были жалобы пациентов; визуальное определение наличия клинических признаков воспаления: гиперемии, отека слизистой оболочки полости рта, экссудата или налета; наличия при пальпации болезненности в области патологического очага или послеоперационной раны. Для объективизации исследований определяли значения гигиенического индекса РМА (папиллярно-маргинально-альвеолярный): после гигиенической обработки полости рта слизистую оболочку десны окрашивали раствором Люголя или 2% -ным раствором йода. Наиболее интенсивное окрашивание десны наблюдали в участках хронического воспаления вследствие прижизненной окраски гликогена, содержание которого в десне увеличивается при воспалительных процессах. Воспаление сосочка (Р) оценивали в 1 балл, воспаление края десны (М) – 2 балла, воспаление альвеолярной десны (А) – 3 балла.

$$\text{Индекс РМА} = \frac{\sum \text{РМА}}{3 \times n \text{ зубов в полости рта}} \times 100 \%.$$

Качественно индекс оценивали: при незначительном воспалении тканей десны – как низкий – до 30 %; высокий уровень – более 30 %, свидетельствующий о генерализованном гингивите [6].

Для оценки влияния Лисобакта на бактериальную микробную флору полости рта у обследованных различных групп было проведено качественно-количественное микробиологическое исследование ротовой жидкости до и после курса терапии с применением препарата. Микробиологические исследования проводились по соответствующим методикам [7, 8].

Больным всех групп Лисобакт назначался по 2 таблетки для рассасывания 3–4 раза в день в течение 7–8 дней согласно рекомендациям фирмы-производителя. Прием препарата производился на фоне медикаментозной терапии, назначаемой соответственно характеру патологического процесса.

Результаты и их обсуждение. В различных группах наблюдались изменения клинических показателей. Жалобы больных 1-й группы были на сухость полости рта, покраснение, чувство стянутости слизистой оболочки полост-

ти рта. Объективно у всех пациентов данной группы отмечалась гиперемия, сухость слизистой оболочки полости рта. У больных из данной группы на 2–3-и сутки приема препарата снижалась частота жалоб на сухость, гиперемия слизистой полости рта. Объективно отмечалась незначительная гиперемия слизистой оболочки, увеличение ее увлажненности. На 7-е сутки слизистая оболочка приобретала естественный цвет и становилась умеренно увлажненной. При этом субъективные ощущения дискомфорта исчезали. С учетом у этих больных иммунопатологического фактора был рекомендован периодический прием Лисобакта в дальнейшем, при субъективном ухудшении самочувствия.

Больные 2-й группы предъявляли жалобы на болезненность, отечность десен, кровоточивость при приеме пищи и чистке зубов. Объективно десна была гиперемирована, отечна; отмечалась кровоточивость, болезненность при пальпации. С целью купирования указанных патологических явлений больным был назначен препарат Лисобакт по стандартной схеме. Уже на 2-е сутки приема препарата отмечалось уменьшение количества жалоб. Объективно отмечалось улучшение местного статуса, глубина зубодесневых карманов уменьшилась. На 7–8-е сутки приема препарата у 8 пациентов отмечалось купирование воспалительных явлений. У 4 пациентов явления гингивита сохранились, что, по-видимому, связано с низким уровнем гигиены полости рта.

Основной жалобой у пациентов 3-й группы была болезненность в области послеоперационной раны. У 6 больных применялся эндотрахеальный наркоз, и в послеоперационном периоде, кроме указанных жалоб, пациенты отмечали першение, болезненность в горле. Объективно – слизистая оболочка в области послеоперационной раны, в небных дужках в 1-е сутки после операции гиперемирована, отечна, болезненна при пальпации. На 2–3-и сутки приема препарата отмечалось уменьшение указанных симптомов. Признаки воспаления в области небных дужек полностью купировались на 3-и сутки. Симптомы воспаления в области послеоперационной раны отсутствовали у всех больных на 6-е сутки приема препарата.

У пациентов контрольной группы при использовании для обработки слизистой полости рта 0,02% -ного раствора фурацилина эффект наблюдался лишь на 4-е сутки. На 7–8-е сутки у трех пациентов контрольной группы сохранялись признаки воспаления в области послеоперационной раны, определялся фибринозный налет, сохранялась незначительная болезненность.

У всех больных был определен индекс РМА, показатели которого представлены в табл. 1.

Таблица 1. Показатели индекса РМА у больных с различной челюстно-лицевой патологией до и после лечения Лисобактом

Индекс РМА	1-я группа (n=15)		2-я группа (n=12)		3-я группа (n=14)		Контрольная группа (n=10)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Низкий, до 30 %	3	13	2	9	4	12	3	5
Высокий, более 30 %	12	2	10	3	10	2	7	5

Как видно из данных табл. 1, показатели РМА до лечения у 78 % обследованных были высокими, что указывало на малую защищенность слизистой оболочки полости рта при различных патологических состояниях. После лечения показатели РМА более 30 % наблюдались только у 17 % больных основной группы, что указывало на значительный положительный эффект от применения Лисобакта.

Данные микробиологических исследований ротовой жидкости больных до лечения и на 7-е сутки применения Лисобакта представлены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты микробиологических исследований ротовой жидкости больных с различной челюстно-лицевой патологией до и после лечения Лисобактом

Микрофлора ротовой жидкости	До лечения	После лечения
Стафилококки	10^7-10^8	10^2-10^3
Стрептококки	10^7-10^8	10^2-10^3
Нейсерии	10^6-10^7	10^3
Кандида	10^7	—
Стоматоккокки	10^6-10^7	10^2
Энтерококки	10^7-10^8	10^2-10^3

Как видно из данных табл. 2, в ротовой жидкости больных из различных групп оп-

ределялся широкий спектр микроорганизмов: стафилококки, стрептококки, нейсерии, энтерококки, грибки рода кандиды. При

этом концентрация указанных микроорганизмов в 1 г исследуемого материала была выше критической. На 7-е сутки лечения количество микробных тел в 1 г исследуемой жидкости значительно уменьшилось, что указывало на уменьшение патологических свойств определяемой микрофлоры. Полученные результаты лабораторных исследований в динамике сопровождались положительной клинической картиной.

Фирма-производитель среди побочных действий препарата отмечает аллергические реакции на составляющие компоненты. В проведенных исследованиях ни у одного пациента не было отмечено аллергических реакций, а также прочих побочных эффектов.

Выводы

Проведенные клинико-микробиологические исследования указывают на то, что препарат Лисобакт обладает выраженным антибактериальным и противовоспалительным действием. Препарат может применяться у больных с различной патологией челюстно-лицевой области. Применение Лисобакта является патогенетически обоснованным у больных с переломами челюстей, хроническими сиаладенитами, травматическими повреждениями слизистой оболочки полости рта, в том числе при состояниях после оперативных вмешательств.

Список литературы

1. Бирюкова С.В. Взаимодействие нормальной микробиоты с макроорганизмом. Клинико-антибиотикотерапия 2000; 2: 8–11.
2. Быкова В.П. Лимфоэпителиальные органы в системе местного иммунитета слизистых оболочек. Арх. патологии 1995; 1: 11–16.
3. Головизин М.В. Инфекция как пусковой фактор аутоиммунных процессов, обуславливаемых патологией Т-клеточной селекции. Иммунология 1996; 1: 12–17.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков: Торсинг, 1998; 1. 560 с. 2. 592 с.
5. Samaranyake Y.H., Samaranyake L.P., Pow E.H.N., et al. Antifungal effects of lysozyme and lactoferrin against genetically similar, sequential candida albicans isolates from a human immunodeficiency virus-infected. Southern Chinese Cohort J. Clin. Microbiol. 2001; 39, 9: 3296–3302.
6. Стоматология детского возраста. Под ред. Т.Ф. Виноградовой. М.: Медицина, 1987. 528 с.
7. Дяченко В.Ф., Бирюкова С.В., Старобинець З.Г. і ін. Лабораторна діагностика гнійно-запальних захворювань, обумовлених аспорогенними анаеробними мікроорганізмами: Метод. рекомендації. МОЗ України. Харків, 2000. 36 с.

8. Приказ № 535 МЗ СССР от 22.04.1985. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. М.: МЗ СССР. 126 с.

КЛІНІКО-МІКРОБІОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ЛІСОБАКТ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ

І.Г. Лісова, О.Л. Іващенко, В.В. Лисенко, Н.М. Михайленко, Т.В. Ткач, Ю.Ю. Ярославська, М.І. Бондаренко, В.В. Волкова, Н.Ю. Малькова

Надана інформація про застосування препарату Лісобакт у хворих з хронічними сіаладенітами, переломами щелеп, станами після оперативних втручань в порожнині рота. Результати проведених клінічних і мікробіологічних досліджень обґрунтовують призначення препарату хворим з вказаною патологією.

Ключові слова: лісобакт, лізоцим, мікрофлора, щелепно-лицева ділянка.

CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL APPLICATION EFFICIENCY OF THE MEDICINE LYSOBACT WHEN APPLYING TO DISEASES OF MAXILLOFACIAL AREA

I.G. Lesovaja, A.L. Ivashchenko, V.V. Lysenko, N.N. Michajlenko, T.V. Tkach, Yu.Yu. Yaroslavskaya, M.I. Bondarenko, V.V. Volkova, N.Yu. Malkova

The work presents information about application of the medicine Lysobact at the patients with chronic sialadenitis, fractures of jaws and with conditions after operations in a cavity of a mouth. The results of carried out clinical and microbiological researches substantiate the prescription of the medicine Lysobact at the patients with the given pathology.

Key words: Lysobact, Lysozyme, microorganisms, maxillofacial area.

Поступила 15.12.03

СОСТОЯНИЕ МИКРОЦЕНОЗА РОТОВОЙ ПОЛОСТИ И ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПОЛИОКСИДОНИЯ В СЛУЧАЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРОДОНТОМ

С.Ю. Беляевская, Т.П. Осолодченко, Е.А. Батрак, В.Н. Николаенко, Н.П. Завада, И.С. Рябова, Т.Н. Петрова, Л.Г. Штыкер

Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова АМН Украины, г. Харьков

Применение полиоксидония при заболеваниях пародонта приводит к снижению количества условно-патогенной флоры и увеличению разнообразных видов нормальных микроорганизмов. Как иммуностимулятор полиоксидоний способствует нормализации системы иммунитета, что позволяет достичь ремиссии в более короткие сроки.

Ключевые слова: пародонт, микроценоз, иммунитет, полиоксидоний.

В механизме влияния микрофлоры на развитие патологического процесса в пародонте все большее внимание уделяется вопросам сенсibilизации организма микробными антигенами, которые стимулируют ответные иммунные реакции, поддерживающие хроническое воспаление в тканях пародонта. Снижение резистентности слизистой оболочки полости рта и изменения реактивности организма, обусловленные разными причинными факторами, могут приводить к стойкому изменению состава и свойства аутофлоры. Она утрачивает защитные функции и становится источником инфекции. Наличие воспалительных явлений в ротовой полости сопровож-

дается нарушениями в различных звеньях иммунитета. В этом случае значение протективных механизмов следует соотносить, в первую очередь, с существованием особой иммунной системы слизистых оболочек. При этом резистентность слизистой оболочки ротовой полости определяется комплексом факторов, включающим систему естественной резистентности, мононуклеарно-фагоцитирующую систему, Т- и В-лимфоциты, определяющие в дальнейшем уровень адаптивного иммунного ответа [1, 2]. Без учета функционального состояния этих показателей достичь стойкого лечебного эффекта (только применением антибактериальных, противовоспа-

лительных средств) достаточно проблематично. Поэтому для коррекции иммунологических показателей на фоне традиционной терапии использовали иммуномодулятор – полиоксидоний [3].

Полиоксидоний является полимерным физиологически активным соединением, обладающим выраженной иммуностропностью. По химической структуре это сополимер – окси-1,4-этиленпиперазина и (N-карбокситил)-1,4-этиленпиперазиния бромид с молекулярной массой 100 кД. Препарат создан в ГНЦ – Институте иммунологии Минздрава России коллективом авторов (Д.В. Петров, Д.М. Хаитов, А.В. Некрасов, Д.И. Атаулаханов и др.). Полиоксидоний применяется как иммуномодулятор, дитоксикант, иммуностимулирующий и пролонгирующий носитель фармакологических активных соединений. Разрешен к применению с 1996 г. (рег. № 96/302/9, ФС 42-3906-00).

С учетом сказанного целью исследования было оценить состояние микробиоценоза и иммунологической реактивности ротовой полости и общего иммунитета при лечении пародонтита традиционным способом и с применением иммуномодулятора – полиоксидония.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 45 больных пародонтитом в возрасте от 30 до 56 лет. В первую опытную группу входило 23 человека, которые прошли традиционный курс лечения (мазевые и гелевые аппликации, полоскания, антибактериальная терапия). Во вторую – 22 человека, получавших вместе с традиционными лекарственными средствами полиоксидоний. Контрольная группа состояла из 15 здоровых доноров.

Материал для исследования поступал из стоматологической клиники Харьковской областной больницы. Гнойное отделяемое исследовали микроскопически и по разработанной методике количественного определения микрофлоры в пародонтальных карманах, которая позволяет определить количество микроорганизмов на стандартной площадке экскаватора № 2, идентифицировать и определить доминирующую микрофлору. Постоянная флора полости рта характеризуется особым специфическим составом, причем специфичны не отдельные виды микроорганизмов, а их ассоциации, в которых соблюдается строгое количественное соотношение между сочленами. Полноправными участниками ассоциаций являются облигатные анаэробные бесспорные микроорганизмы – палочковидные (бактероиды, фузобактерии) и кокковидные (пептококки, пептострептококки, вейлонеллы) формы.

Выделение и идентификацию выделенных микроорганизмов проводили в соответствии с нормативными документами [4, 5].

Одновременно у больных брали венозную кровь для определения общего количества антигенспецифических Т-лимфоцитов (СД3), Т-хелперов (СД4), Т-супрессоров (СД8) с вычислением иммунорегуляторного индекса (СД4/СД8), В-лимфоцитов (СД22) методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием МКАТ к поверхностным антигенам. Параллельно исследовали уровень сыроворотки иммуноглобулинов, показатели местного иммунитета (SIgA, лизоцим) в пристеночной слизи ротовой полости и фагоцитарную активность нейтрофилов крови [6, 7].

Результаты и их обсуждение. Известно, что бактерии играют ведущую роль в развитии пародонтита. Однако вопрос о том, могут ли микроорганизмы – нормальные обитатели ротовой полости, обуславливать деструкцию пародонта, а различные клинические симптомы быть следствием изменения состава, количества, локализации микрофлоры, остается недостаточно исследованным [8].

Данные проведенного исследования свидетельствуют, что микрофлора изученного патологического материала не носила характер монокультуры, а состояла из ассоциаций аэробных и анаэробных микроорганизмов. Ассоциации только анаэробных микроорганизмов не регистрировались. У 15 здоровых людей, которые составляли контрольную группу, при исследовании пародонта отмечали наличие стрептококков, бактероидов, нейссерий и коринебактерий. При этом количество выделенных микроорганизмов колебалось на уровне нормативных показателей – 10^5 – 10^7 КОЕ/мл, в зависимости от вида. У 45 больных воспалительный процесс пародонта сопровождался наличием большого количества золотистых стафилококков, кишечной палочки и других энтеробактерий, дрожжеподобных грибов, некоторых видов бактероидов, анаэробных кокков и фузобактерий. Количественные показатели в данной группе составляли 10^7 – 10^{10} КОЕ/мл при норме 10^3 – 10^6 КОЕ/мл, в зависимости от вида микроорганизма. У 10 больных пародонтитом наблюдалось незначительное количество комменсалов – нормальной микрофлоры ротовой полости, что может указывать на среднюю тяжесть развития патологического процесса.

Применение традиционных средств лечения приводит к снижению количества микроорганизмов и увеличению разнообразных видов нормальных микроорганизмов. При использовании традиционной терапии с полиоксидонием большинство видов условно-

патогенных микроорганизмов не регистрируется (стафилококки, кишечная палочка, энтеробактерии, бактероиды, фузобактерии и другие). По разнообразию микробного пейзажа, локализации и количественных характеристик эта группа больных становится сравнима с контрольной группой (табл. 1).

ночной слюзи ротовой полости у больных пародонтитом, показали, что уровень SIgA у больных всех групп достоверно снижен ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой [(5,56±0,41) мг/мл] и составил в 1-й группе – [(2,2±0,3) мг/мл], во 2-й – [(1,18±0,2) мг/мл]. После традиционного курса лечения уровень

Таблица 1. Количество выделенных штаммов микроорганизмов из ротовой полости у здоровых и больных с пародонтитом до и после лечения, %

Микроорганизмы	Контрольная группа (n=15)	1-я группа (стандартный метод лечения) (n=23)		2-я группа (стандартный метод лечения + полиоксидоний) (n=22)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Staphylococcus aureus	–	10,1	4,8	10,7	–
Staphylococcus epidermidis	6,6	5,1	2,4	3,6	3,2
Staphylococcus saprophyticus	10,0	–	2,4	–	7,3
Streptococcus pyogenes	16,6	10,1	12,1	12,5	14,6
Streptococcus mitis	13,3	3,3	9,7	7,1	14,6
Corynebacterium sp.	13,5	8,4	9,7	7,1	14,6
Neisseria sp.	16,6	3,3	7,3	1,9	14,6
Escherichia coli	–	6,7	2,4	10,7	–
Klebsiella pneumoniae	–	10,1	4,8	8,9	–
Candida albicans	3,3	6,7	4,8	5,3	3,2
Bacteroides sp.	6,6	10,1	9,7	10,7	7,3
Peptococcus niger	6,6	8,4	9,7	10,7	3,2
Peptostreptococcus sp.	3,3	10,1	7,3	8,9	3,2
Fusobacterium sp.	3,3	6,7	7,3	7,1	3,2

Примечание. Штаммы не регистрировались.

В концепции патогенеза пародонтита всех степеней тяжести роль иммунологических механизмов неоднократно обсуждалась, и их существенное значение признается отечественными и зарубежными исследователями [9]. При этом резистентность слизистой оболочки определяется комплексом факторов, среди которых SIgA и лизоцим занимают особое место. Благодаря секреторному компоненту иммуноглобулин приобретает устойчивость к протеолизу и, находясь в надэпителиальной слюзи SIgA, препятствует адгезии микроорганизмов и их токсинов на эпителии слизистой, чем определяется, в значительной степени, его роль как важнейшего элемента защиты. В свою очередь, лизоцим, оказывая непосредственное литическое действие на микроорганизмы, участвует в регуляторных процессах в качестве посредника, афферентно воздействуя на фагоциты и другие иммунокомпетентные клетки.

Результаты, полученные при определении показателей местного иммунитета в присте-

SIgA поднялся до (3,8±0,4) мг/мл, а в группе больных, которым применяли полиоксидоний, уровень SIgA нормализовался и составил (5,0±0,49) мг/мл. Аналогичные результаты были получены при определении уровня лизоцима, который до лечения был снижен почти в два раза [(4,9±0,9) и (4,8±0,9) мкг/мл] по сравнению с контрольной группой [(10,7±1,5) мкг/мл], а после лечения в 1-й группе составил [(6,8±1,1) мкг/мл], во 2-й – [(9,0±0,9) мкг/мл]. Результаты изучения мононуклеарно-фагоцитирующей системы у больных пародонтитом представлены в табл. 2.

Показатели, характеризующие функциональную активность этой системы (ФП – фагоцитарный показатель, ИФ – индекс фагоцитоза, ИЗФ – индекс завершенности фагоцитоза) достоверно снижены. Значительное снижение показателей ИЗФ определяет незавершенный характер фагоцитоза, что может сопровождаться внутриклеточным выживанием инфекционного агента. После

Таблица 2. Иммунологические показатели у здоровых и больных пародонтитом до и после лечения ($M \pm t$)

Показатель	Контрольная группа (n=15)	1-я группа (стандартный метод лечения) (n=23)		2-я группа (стандартный метод лечения + полиоксидоний) (n=22)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СДЗ, %	60,8±6,6	41,6±4,0	51,2±5,1	40,2±3,9	58,4±5,1
СД4, %	39,1±4,2	30,8±3,7	34,6±3,3	31,1±3,0	38,0±3,3
СД8, %	24,2±3,1	12,6±2,2	19,1±1,8	14,1±1,7	21,2±2,1
СД4/СД8	1,8±0,3	2,8±0,4	1,9±0,2	2,4±0,3	1,8±0,2
СД22, %	22,3±3,8	27,9±3,7	26,1±2,9	28,5±2,9	21,0±2,6
IgA, г/л	1,1±0,2	2,5±0,3	2,1±0,1	2,8±0,4	1,4±0,3
IgM, г/л	0,98±0,10	0,99±0,10	0,98±0,10	1,01±0,20	0,98±0,10
IgG, г/л	9,2±1,2	18,7±2,4	15,6±1,7	17,1±2,6	10,1±1,7
ФП, %	62,0±5,9	51,4±4,3	58,1±5,1	51,2±5,0	72,3±8,1
ИФ	4,3±0,5	1,9±0,4	3,2±0,3	1,7±0,2	4,8±0,4
ИЗФ	11,6±1,3	5,4±0,8	5,5±0,7	4,8±0,9	12,0±1,2

Примечание. $p < 0,05$.

лечения с применением полиоксидония все показатели фагоцитоза нормализовались, тогда как в 1-й группе больных ИЗФ нормативных величин не достиг.

Результаты изучения субпопуляционного состава лимфоцитов крови у больных пародонтитом свидетельствуют о том, что общая популяция Т-лимфоцитов (СДЗ) достоверно снижена в сравнении с контрольной группой (табл. 2). Отмечено также снижение количества СД4 и СД8. Низкий уровень СД8 определил изменения иммунорегуляторного индекса, характеризующего оптимальное соотношение СД4/СД8.

Данные оценки В-системы иммунитета показали, что содержание В-лимфоцитов (СД22) в крови больных имело незначительную тенденцию к увеличению. Отмечено существенное ($p < 0,05$) увеличение иммуноглобулинов А и G. Эти данные являются, по видимому, свидетельством антигенной стимуляции патогенной микрофлоры. Очень важно отметить, что после лечения только традиционным способом показатели В-системы иммунитета практически не изменились, что, возможно, и обуславливает очень короткие сроки ремиссии у больных пародонтитом. После лечения больных такой же нозологической формы с применением полиоксидония уровень IgA, IgG и количество СД22 нормализовались, и именно больные этой группы достигали длительной ремиссии (больше одного года). При этом отмечалось отсутствие патогенных бактерий, которые вызывали воспалительные явления в тканях десен.

Применение полиоксидония не только улучшало лабораторные показатели, но и способствовало достижению ремиссии в более короткие сроки. Сокращались сроки лечения и количество потребляемых лекарственных препаратов.

Выводы

1. При обследовании больных пародонтитом были выделены различные ассоциации анаэробных и аэробных микроорганизмов, где этиологически значимыми были стафилококки, стрептококки, энтеробактерии, бактероиды, фузобактерии.

2. Изменение иммунологических показателей у больных пародонтитом можно рассматривать как вторичный иммунодефицит, характеризующийся нарушением протективных механизмов защиты и состоящих в угнетении факторов естественной резистентности, дисбалансе популяционного состава Т-лимфоцитов и изменения В-системы иммунитета.

3. При применении полиоксидония в составе комплексного лечения значительно снижалось количество условно-патогенных бактерий, а некоторые виды не регистрировались. При этом отмечалось появление комменсалов.

4. Системные иммунологические нарушения, играющие важную патогенетическую роль в развитии пародонтита, указывают на целесообразность использования в комплексной терапии таких больных иммунотропных средств, способных модулировать иммунный ответ в результате мобилизации механизмов самогенеза и позволяющих достичь улучшения результатов лечения.

Список литературы

1. Современные аспекты клинической пародонтологии. Под ред. Л.А. Дмитриевой. М.: Медпресс, 2001: 3.
2. Серова О.В., Савина Е.Л. Иммуный статус больных пародонтитом. Казанск. мед. ин-т. Казань, 1991: 77. Деп. 1991 г. № 0082.
3. Мащенко И.С., Гущина В.И. Индивидуальный выбор иммуномодулирующих препаратов у больных пародонтитом. Стоматология 1987; 5: 29–30.
4. Клинико-микробиологические исследования при пародонтитах: Методические рекомендации. М., 1987. 21 с.
5. Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии. Под ред. ВОЗ. Женева, 1994. 131 с.
6. Мащенко И.С., Чернова Ю.В., Чарун Ю.И. Клинические, биохимические, иммунологические аспекты возникновения начальной степени генерализованного пародонтита. Вестник стоматол. 2001; 3: 8.
7. Орехова Л.Ю., Левина М.Я., Калинин В.И. Аутоиммунные процессы при воспалительных заболеваниях пародонта. Новое в стоматологии 1996; 3: 17–20.
8. Колотилова Л.В., Акишина Г.М., Заргарян О.П., и др. Актуальные вопросы микробиологии, эпидемиологии и иммунологии инфекционных болезней: Сб. работ науч.-практ. конф. Харьков, 1987: 31–33.
9. Коленко Ю.Г. Імунні порушення у хворих на генералізований пародонтит та їх корекція у комплексному лікуванні: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2002. 18 с.

СТАН МІКРОЦЕНОЗУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ТА ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ ПІД ЧАС ЗАСТОСУВАННЯ ПОЛІОКСИДОНІЇ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПАРОДОНТУ

С.Ю. Біляєвська, Т.П. Осолодченко, О.А. Батрак, В.М. Ніколаєнко, Н.П. Завада, І.С. Рябова, Т.М. Петрова, Л.Г. Штукер

Застосування поліоксидонію при захворюваннях пародонту приводить до зниження кількості умовно-патогенної флори та збільшення різноманітних видів нормальних мікроорганізмів. Як імуностимулятор поліоксидоній нормалізує показники імунітету і прискорює досягнення ремісії у скорочений термін.

Ключові слова: пародонт, мікроценоз, імунітет, поліоксидоній.

STATE OF MICROCENOSE IN ORAL CAVITY AND IMMUNOLOGICAL REACTIVITY WITH POLYOXIDONY EMPLOYED AT PARODONTAL DISEASES

S.Yu. Belyaevskaya, T.P. Osolodchenko, E.A. Batrak, V.N. Nikolaenko, N.P. Zavada, I.S. Ryabova, T.N. Petrova, L.G. Shtuker

Employment of polyoxidony at parodontal diseases results in decreasing number of conditionally pathogenic flora as well as in increasing quantity of various species of standard microorganisms. Its being an immunostimulator favors the normalization of immunological factors and accelerates remission in a shorter period.

Key words: paradont, microcenose, immunity, polyoxidony.

Поступила 13.11.03

СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОРЦОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВРЕМЕНИ ГОДА

В.П. Ляпин

Восточно-Украинский национальный университет им. Владимира Даля, г. Луганск

Приведены результаты изучения показателей клеточного иммунитета у борцов в разное время года. Установлено, что наибольшая иммунодепрессия регистрировалась весной, после чего показатели иммунного статуса повышались в летний период, достигали наибольших значений осенью и имели тенденцию к снижению зимой.

Ключевые слова: борцы, физические нагрузки, иммунный статус, время года.

Современный тренировочный процесс и соревновательная деятельность спортсменов связаны с высоким объемом и уровнем физических нагрузок, находящихся на пределе функциональных возможностей организма. В связи с этим актуальными являются вопросы повышения функциональных резервов организма, способствующих увеличению продолжительности или интенсивности физических нагрузок, без истощения этих возможностей до предела [1–3]. Состояние системы крови имеет чрезвычайно важное значение для спортсменов с учетом ее роли в транспорте кислорода к органам и тканям, в связи с чем резервы кислородной емкости крови являются существенным аспектом проблемы адаптации спортсмена к физической нагрузке. Известно, что показатели эритроцитов изменяются в зависимости от сезона года, квалификации спортсмена, а также динамики тренировочного процесса и сопряжены с некоторыми функциями иммунной системы организма. Под влиянием физической нагрузки существенно изменяются количество и состав лейкоцитов, фагоцитарная активность нейтрофилов, уровень сывороточного лизоцима и другие показатели белой крови [3, 4].

Однако до настоящего времени практически не изучена реакция системы крови на действие различных по продолжительности физических нагрузок в зависимости от возраста спортсменов, пола и степени их тренированности [5–8]. Несмотря на большую научно-практическую значимость, не определены информативные показатели, которые позволили бы изучать реакцию эритроцитов и лейкоцитов в процессе адаптации к физической нагрузке спортсменов высшей квалификации и разрядников в различные сезоны года, в зависимости от влияния климатических факторов и уровня продолжительности физических нагрузок, в ходе самого тренировочного процесса.

Все это послужило основанием для проведения настоящего исследования, целью которого явилось изучение показателей клеточного иммунитета у спортсменов-борцов в разное время года.

Материал и методы. Обследованы 80 спортсменов-борцов в возрасте 20–25 лет, у которых тренировочный макроцикл проходил в разное время года. Определение количества Т-, В-лимфоцитов, субпопуляционного состава Т-клеток, натуральных киллеров (НК) проводили методом непрямой иммунофлюоресценции. Фагоцитарную активность моноцитов и нейтрофилов крови определяли чашечным методом. Контрольную группу составили 40 лиц аналогичного возраста, не подвергавшихся физическим нагрузкам тренировочного цикла. Полученные данные были статистически обработаны.

Результаты и их обсуждение. В подготовительном периоде, проводимом в разные сезоны года, в иммунном статусе борцов имели место изменения (таблица). Осенью уровень лейкоцитов был достоверно выше аналогичных показателей в летний и весенний периоды и недостоверно превышал таковой зимой. Также более высокими были абсолютные значения лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов; к весне они снижались и повышались летом. Аналогичные циркадные изменения были зарегистрированы и в отношении других показателей клеточного иммунитета, изученных в подготовительном периоде в разные сезоны года. Так, уровни CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺, CD₂₂⁺, CD₁₆⁺-лимфоцитов в осенний сезон существенно превышали таковые в другие сезоны. Цитотоксическая активность НК-клеток, фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов периферической крови также были наивысшими осенью. В зимний период функциональные способности иммуноцитов снижались, достигая наименьшего уровня весной.

Таблиця 1. Динаміка змін показателів клітинного імунітету у спортсменів з урахуванням часу року, ($M \pm m$) $\times 10^9$ /л

Показатель	Зима	Весна	Лето	Осень
	<i>Підготовительний період</i>			
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	6,0 \pm 0,3	5,00 \pm 0,25 [#]	5,8 \pm 0,3*	6,6 \pm 0,3
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	1,5 \pm 0,08	1,00 \pm 0,05 [#]	1,40 \pm 0,07	1,60 \pm 0,08
Моноциты, $\times 10^9$ /л	0,19 \pm 0,01	0,130 \pm 0,007 [#]	0,170 \pm 0,009*	0,220 \pm 0,011
Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л	4,3 \pm 0,2*	3,00 \pm 0,15 [#]	4,05 \pm 0,20*	5,20 \pm 0,25
CD ₃	1,05 \pm 0,04*	0,60 \pm 0,03 [#]	0,95 \pm 0,04*	1,20 \pm 0,05
CD ₄	0,62 \pm 0,03*	0,350 \pm 0,018 [#]	0,560 \pm 0,028*	0,730 \pm 0,037
CD ₈	0,38 \pm 0,02*	0,22 \pm 0,01 [#]	0,350 \pm 0,017*	0,45 \pm 0,02
CD ₄ /CD ₈	1,60 \pm 0,09	1,60 \pm 0,08	1,60 \pm 0,08	1,60 \pm 0,07
CD ₂₂	0,310 \pm 0,015	0,170 \pm 0,008*	0,28 \pm 0,01*	0,36 \pm 0,02
CD ₁₆	0,19 \pm 0,01*	0,100 \pm 0,005 [#]	0,170 \pm 0,008*	0,22 \pm 0,01
ИЦ НК, %	26,0 \pm 1,3	21,6 \pm 1,1 [#]	24,0 \pm 1,2*	29,4 \pm 1,5
ФИ мон., %	65,2 \pm 3,3	54,3 \pm 2,7 [#]	61,5 \pm 3,1*	73,2 \pm 3,7
ФЧ мон., усл. ед.	4,9 \pm 0,25*	4,0 \pm 0,2 [#]	4,80 \pm 0,24*	6,3 \pm 0,3
ФИ нейтр., %	74,5 \pm 3,7	62 \pm 3 [#]	71,6 \pm 3,6	81,9 \pm 4,1
ФЧ нейтр., усл. ед.	6,5 \pm 0,3	5,4 \pm 0,3*	6,3 \pm 0,3	7,2 \pm 0,4
	<i>Соревновательный период</i>			
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	5,20 \pm 0,25	4,1 \pm 0,2 [#]	4,7 \pm 0,2*	5,6 \pm 0,3
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	0,62 \pm 0,03	0,38 \pm 0,02 [#]	0,50 \pm 0,025*	0,710 \pm 0,035
Моноциты, $\times 10^9$ /л	0,090 \pm 0,005	0,060 \pm 0,003*	0,075 \pm 0,003*	0,100 \pm 0,005
Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л	4,3 \pm 0,2	3,50 \pm 0,18*	3,9 \pm 0,2*	4,8 \pm 0,2
CD3	0,43 \pm 0,02*	0,21 \pm 0,01 [#]	0,32 \pm 0,02*	0,53 \pm 0,03
CD4	0,200 \pm 0,009*	0,100 \pm 0,005 [#]	0,140 \pm 0,007*	0,24 \pm 0,01
CD8	0,22 \pm 0,01*	0,100 \pm 0,005 [#]	0,160 \pm 0,008*	0,28 \pm 0,01
CD4/CD8	0,91 \pm 0,05	1,00 \pm 0,05	0,87 \pm 0,04	0,86 \pm 0,04
CD22	0,170 \pm 0,009*	0,080 \pm 0,004 [#]	0,120 \pm 0,006*	0,21 \pm 0,01
CD16	0,045 \pm 0,002*	0,022 \pm 0,001 [#]	0,033 \pm 0,002*	0,0570 \pm 0,0028
ИЦ НК, %	11,7 \pm 0,6	9,2 \pm 0,5 [#]	10,6 \pm 0,5*	12,6 \pm 0,6
ФИ мон., %	48,8 \pm 2,5	38,5 \pm 1,9 [#]	44,1 \pm 2,1*	52,6 \pm 2,6
ФЧ мон., усл. ед.	3,5 \pm 0,18	2,80 \pm 0,14 [#]	3,20 \pm 0,15*	3,80 \pm 0,19
ФИ нейтр., %	56,2 \pm 2,8	44,3 \pm 2,2 [#]	50,8 \pm 2,5*	60,6 \pm 3,0
ФЧ нейтр., усл. ед.	4,8 \pm 0,2	3,8 \pm 0,2 [#]	4,3 \pm 0,2*	5,1 \pm 0,25
	<i>Переходной период</i>			
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	5,60 \pm 0,28	5,10 \pm 0,25 [#]	5,40 \pm 0,27	5,9 \pm 0,3
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	1,20 \pm 0,06	1,00 \pm 0,05*	1,10 \pm 0,05*	1,30 \pm 0,07
Моноциты, $\times 10^9$ /л	0,140 \pm 0,007	0,110 \pm 0,005*	0,130 \pm 0,006*	0,160 \pm 0,008
Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л	4,2 \pm 0,2	4,0 \pm 0,2	4,1 \pm 0,2	4,3 \pm 0,2
CD3	0,84 \pm 0,04	0,64 \pm 0,03*	0,740 \pm 0,035*	0,96 \pm 0,05
CD4	0,45 \pm 0,02	0,34 \pm 0,01 [#]	0,40 \pm 0,02*	0,52 \pm 0,03
CD8,	0,34 \pm 0,01*	0,26 \pm 0,01 [#]	0,30 \pm 0,01*	0,390 \pm 0,015
CD4/CD8	1,31 \pm 0,05	1,29 \pm 0,05	1,33 \pm 0,07	1,28 \pm 0,05
CD22	0,26 \pm 0,01*	0,20 \pm 0,01*	0,23 \pm 0,01*	0,30 \pm 0,01
CD16	0,110 \pm 0,005	0,080 \pm 0,004*	0,090 \pm 0,004*	0,120 \pm 0,006
ИЦ НК, %	20,4 \pm 1	18,5 \pm 0,9*	19,6 \pm 1,0	21,5 \pm 1,1
ФИ мон., %	58,0 \pm 2,9	52,9 \pm 2,6*	56,0 \pm 2,8	61,1 \pm 3,0
ФЧ мон., усл. ед.	5,10 \pm 0,25	4,60 \pm 0,23*	4,90 \pm 0,24	5,40 \pm 0,27
ФИ нейтр., %	70,2 \pm 3,5	63,9 \pm 3,2*	67,7 \pm 3,4	74,0 \pm 3,7
ФЧ нейтр., усл. ед.	6,1 \pm 0,3	5,6 \pm 0,3*	5,9 \pm 0,3	6,5 \pm 0,3

Примечание. * $p < 0,05$, # $p < 0,01$ по отношению к показателям осени.

В соревновательном периоде указанная периодичность изменений клеточного иммунитета сохранялась, однако выявленные сдвиги иммунного статуса были более значительными, чем в подготовительном периоде (таблица). Так, в частности, уровень CD₃-лимфоцитов в соревновательном периоде осенью был в 2,3 раза ниже, чем в подготовительном периоде в эту же пору, CD₄- и CD₂₂-клеток – в 3,0 и 1,7 раза соответственно. Наименьшие значения показателей клеточного иммунитета в соревновательном периоде тренировочного цикла по-прежнему регистрировались весной.

В переходном периоде тренировочного процесса, независимо от сезона года, наблюдалось прогрессивное улучшение измененных показателей иммунного статуса (таблица). Однако в осенний сезон позитивная динамика сдвигов в иммунном статусе была наиболее выраженной. Менее интенсивно восстановление происходило у спортсменов зимой и летом, наиболее медленно – весной.

Таким образом, сезоны года заметно влияют на состояние иммунного статуса спортсменов. В целом выявленное влияние выражалось в цикличности изменений на протяжении года. Так, наибольшая иммунодепрессия, независимо от периода тренировочного процесса, регистрировалась весной, после чего показатели иммунного статуса повышались летом, достигали наибольших значений осенью и имели тенденцию к снижению зимой. В то же время на сезонные изменения иммунного статуса влияла и степень нагрузок в конкретном периоде тренировочного цикла. Сезонные влияния на иммунную систему были умеренными в подготовительном периоде, наибольшими – в соревновательном и имели тенденцию к нормализации в переходном периоде.

Полученные данные могут быть использованы для разработки немедикаментозных способов коррекции нарушений клеточного иммунитета у борцов в весеннее и зимнее время.

Список литературы

1. Гигинейшвили Г.Р., Суздальницкий Р.С., Левандо В.А. Синусоидальные модулированные токи (СМТ) в системе восстановления иммунологической реактивности у спортсменов. Теория и практика физической культуры 1989; 12: 14–15.
2. Лукина Т.А. Психологическая подготовленность в годичном тренировочном цикле у спортсменов циклических видов спорта. Теория и практика физической культуры 1997; 4: 18.
3. Metin G., Gumustas M.K., Uslu E. et al. Effect of regular training on plasma thiols, malondialdehyde and carnitine concentrations in young soccer. Chinese J. Physiol. 2003; 1: 35–39.
4. Высочин Ю.В., Денисенко Ю.П. Современные представления о физиологических механизмах срочной адаптации организма спортсменов к воздействиям физических нагрузок. Теория и практика физической культуры 2002; 7: 2–6.
5. Матвеев Л.П. Основы общей теории спорта и системы подготовки спортсменов. К.: Олімпійська література, 1999. 317 с.
6. Ляпин В.П., Бадалич Н.Г., Шелякина Е.А., Коротун В.А. Механизмы изменений иммунной системы у спортсменов в ходе тренировочного процесса. Сб. науч. тр. сотрудников Луганского медицинского института «Экология промышленного региона Донбасса». Луганск, 1993: 102–105.
7. Суздальницкий Р.С., Левандо В.А., Кассиль Г.Н. и др. Стрессорные и спортивные иммунодефициты у человека. Теория и практика физической культуры 1990; 6: 9–17.
8. Cordova A., Alvarez-Mon M. Behaviour of zinc in physical exercise: a special reference to immunity and fatigue. Neuroscience and Behavioural Research 1995; 3: 439–445.

СТАН КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У БОРЦІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОРИ РОКУ

В.П. Ляпін

Наведені результати вивчення показників клітинного імунітету у борців у різні пори року. Встановлено, що найбільша імунідепресія реєструвалася навесні, після чого показники імунного статусу підвищувалися в літній період, досягали найбільших значень восени і мали тенденцію до зниження зимою.

Ключові слова: борці, фізичні навантаження, імунний статус, пора року.

CELL IMMUNITY CONDITION FOR THE WRESTLERS DEPENDING ON YEAR SEASON

V.P. Lyapin

The results of study of cell immunity parameters for the wrestlers depending on year season are adduced. It is established that the most significant immune depression took place in spring, after that the cell immune parameters increased in summer, were maximal in autumn and had the tendency to decrease in winter.

Key words: wrestlers, physical loads, immune status, year season.

Поступила 18.11.03

ТЕРАПІЯ

К ЮБИЛЕЮ ЗАВЕДУЮЩЕГО КАФЕДРОЙ ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ, ПРОФЕССОРА ПАВЛА ГРИГОРЬЕВИЧА КРАВЧУНА



Павел Григорьевич Кравчун родился в селе Новофедоровка Запорожской области в 1944 г. В 1960 г. он окончил среднюю школу и поступил в медицинское училище, после этого как фельдшер был призван в ряды Советской Армии. Работа фельдшера воинской части дает ему возможность ознакомиться с буднями медицинской деятельности, и это подкрепляет веру в правильность выбора жизненного пути. В 1966 г., демобилизовавшись из рядов армии, поступает на лечебный факультет Харьковского медицинского института. Обучение приносит ему удовлетворение, особенно нравится творческая деятельность в научном кружке. Павел Григорьевич все больше убеждается в том, что медицина и научная деятельность – его призвание.

В 1972 г. П.Г. Кравчун с отличием оканчивает Харьковский медицинский университет, его принимают в клиническую ординатуру на кафедру госпитальной терапии, возглавляемую выдающимся ученым академиком НАН и АМН Украины и Российской АМН Л.Т. Малой, которая стала для него учителем на всю

жизнь. Под руководством Любови Трофимовны Павел Григорьевич выполняет научную работу по изучению острого инфаркта миокарда, проводит исследование изменений нейрогуморальных систем регуляции, особенностей центральной гемодинамики и сократимости миокарда, изучает микроциркуляцию методом бульбарной капилляроскопии, что позволило оценить терапевтический эффект препаратов, воздействующих на сократимость миокарда и систему микроциркуляции. Особенностью выполняемой работы явилось глубокое изучение роли биологически активных веществ (кининов, ренина, гормонов) в нарушении микроциркуляции при инфаркте миокарда и его осложнениях, острой сердечно-сосудистой недостаточности, кардиогенном шоке и отеке лёгких, нарушениях частоты ритма и проводимости сердца. Итогом работы становится защита кандидатской диссертации «Нарушения микроциркуляции и активность ренина при крупноочаговом инфаркте миокарда и его осложнениях» (1975 г.).

Научные исследования гуморальных систем организма, проведенные Павлом Григорьевичем, отличались комплексным подходом, тесной связью с клиникой. Исследования способствовали разработке и успешному внедрению в практику здравоохранения системы мероприятий по лечению инфаркта миокарда на догоспитальном этапе и выведению больных инфарктом миокарда из угрожаемых состояний в результате терминальных аритмий и кардиогенного шока на этапах специализированной медицинской помощи. На основе исследований механизмов возникновения инфаркта миокарда, выполненных при непосредственном участии Павла Григорьевича, были разработаны новые способы лечения ишемической болезни сердца, в клиническую практику внедрена комплексная фармакологическая коррекция вазомоторных и реологических нарушений микроциркуляции при инфаркте миокарда и его осложнениях (реополиглюкином, гепарином, гидрокортизоном, дипиридамолом. Закономерным результатом выполненной работы явилось написание совместно с Л.Т. Малой, И.Ю. Микляевым монографии «Микроциркуляция в кардиологии».

С 1974 по 1979 г. Павел Григорьевич работает ассистентом кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, а в дальнейшем доцентом. Он продолжает исследовательскую деятельность, расширяется сфера его научных интересов. Занимаясь клиническими исследованиями патогенеза и лечения ишемической болезни сердца, Павел Григорьевич приходит к

пониманию необходимости изучения эпидемиологии этого заболевания и путей его профилактики. Он активно включается в выполняемые в этот период коллективом кафедры по заданию Государственного Комитета по науке и технике при Совете Министров СССР научные исследования по теме «Разработка методов и средств профилактики, диагностики и лечения основных заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе современных достижений в области изучения этиологии и патогенеза этих заболеваний».

В результате проведенных исследований установлено благотворное влияние адекватной производственной деятельности на функциональное состояние миокарда у лиц молодого возраста, перенесших инфаркт миокарда. Клинико-инструментальное и биохимическое наблюдения в динамике реабилитации позволяют дать оптимальные трудовые рекомендации, объективно оценить прогноз и избрать определенный характер поддерживающих лечебных мероприятий.

Другим аспектом исследовательской деятельности Павла Григорьевича являются работы, посвященные ранней диагностике ишемической болезни сердца работников промышленных предприятий. Так, научные исследования по теме «Выявление ранних форм ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста в зависимости от различных производственных условий» (заказчик – завод «Свет шахтера») касались комплексного обследования рабочих завода с целью ранней диагностики ишемической болезни сердца и выявления факторов коронарного риска с помощью стандартизованных методов, рекомендованных экспертами ВОЗ. Результаты, полученные в процессе этих исследований, позволили разработать методы диагностики с применением дозированной велоэргометрической нагрузки и изучения липидного состава крови латентно протекающей ишемической болезни сердца у практически здоровых лиц молодого возраста, имеющих факторы высокого коронарного риска. Важным с точки зрения терапии является обнаружение снижения сократимости миокарда у обследованных с «пороговыми» изменениями электрокардиограммы.

С 1981 г. начинается качественно новый период деятельности кафедры госпитальной терапии, связанный с основанием фактически на ее базе вначале филиала Киевского научно-исследовательского института кардиологии, а в последующем Института терапии АМН Украины (1993 г.). С первых дней основания Института терапии П.Г. Кравчун, будучи доцентом кафедры, становится консультантом отделения реабилитации, в последующем клинко-диагностического отделения. В клинко-диагностическом отделении под его руководством и при непосредственном участии проводились клинические испытания новых лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ингибиторов АПФ, антагонистов ангиотензина II, активаторов калиевых каналов, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, дезагрегантов, липотропных препаратов, вазодилаторов) и болезней суставов (современных нестероидных противовоспалительных препаратов).

В этот период П.Г. Кравчун участвует в написании книг «Радиоиммунологические методы в биологии и медицине», 1992 г., «Ультразвуковая диагностика кардиомиопатий», 1992 г., «Основы квантовой терапии», 1992 г.

Под руководством П.Г. Кравчуна выполняется научно-исследовательская работа «Интегральные подходы к первичной профилактике основных неинфекционных заболеваний в рамках интегральных действий на основе рекомендаций ЕвроВОЗ» (1995–1998 гг.). В ходе ее выполнения были разработаны и внедрены методы многофакторной профилактики заболеваний внутренних органов. При помощи унифицированных методов ВОЗ была получена эпидемиологическая характеристика в отношении хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска развития этих патологий. В результате активных профилактических мероприятий удалось снизить артериальное давление в популяции, распространение гиподинамии, курения.

Были разработаны и внедрены в практику индивидуальные схемы направленного корригирования гуморальных и клеточных нарушений у больных с эпизодами ишемии миокарда с учетом влияния на ведущие звенья патогенеза и анализом чувствительности клеток крови к препаратам в каждом конкретном случае. Доказаны эффективность и преимущество использования комбинированной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и нитратами у больных стенокардией. Исследования в этом направлении были обобщены в докторской диссертации на тему «Гуморальные и микрогемодинамические механизмы факторов риска ишемической болезни сердца», которую П.Г. Кравчун успешно защитил в 1996 г.

В этом же году П.Г. Кравчун был назначен деканом 3-го медицинского факультета. Под руководством академика Л.Т. Малой он начинает новый цикл работ по выявлению патогенетических механизмов формирования и лечения хронической сердечной недостаточности. В последующие годы данное направление становится главным научным направлением кафедры.

В 2001 г. Павлу Григорьевичу Кравчуну было присвоено звание профессора. Как профессор кафедры, Павел Григорьевич постоянно работает над совершенствованием преподавательского и лекторского мастерства, много работает с молодыми ассистентами, руководит работой клинических ординаторов, аспирантов, отечественных и иностранных. Под его руководством защищена 1 докторская и 8 кандидатских диссертаций.

С 2001 г. на кафедре под руководством профессора П.Г. Кравчуна начато преподавание цикла «Клиническая иммунология». Высокая эрудиция, глубокое знание предмета привлекают к нему студентов, они с удовольствием слушают его лекции, посещают практические занятия. В 2001 г. П.Г. Кравчун издает учебное пособие «Инструментальная диагностика в кардиологии» (соавторы М.И. Кожин, А.В. Жмуро).

С октября 2000 г. П.Г. Кравчун – проректор по учебно-воспитательной работе. При его содействии в университете начал работу «Союз молодежи», значительно активизировалась работа Общества Красного Креста, улучшена работа кафедр со студентами-иностранцами и многое другое.

После смерти в апреле 2003 г. академика Любови Трофимовны Малой профессор П.Г. Кравчун был избран заведующим кафедрой госпитальной терапии. С этого периода клинической базой кафедры является городская больница № 27. На кафедре под руководством Павла Григорьевича создаются компьютерные и мультимедийные программы по кардиологии, пульмонологии, гастроэнтерологии, нефрологии и иммунологии. Это положительно влияет на уровень преподавания терапии.

Кравчун – автор более 200 научных работ. Под его руководством готовятся 3 докторских и 5 кандидатских диссертаций.

Рабочие будни П.Г. Кравчуна – это консультации больных в отделениях городской клинической больницы № 27, это выбор диагностических подходов и тактики лечения. Это участие в клинических конференциях и обсуждениях сложных клинических случаев. Для преподавателей, врачей, аспирантов, клинических ординаторов, интернов и студентов старших курсов, которые работают рядом с профессором, это реальная возможность получения клинического опыта.

П.Г. Кравчун посвятил себя гуманной профессии врача. Повседневный кропотливый труд дал ему возможность достичь многого.

РОЛЬ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ СТЕНОКАРДИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

П.Г. Кравчун

Харьковский государственный медицинский университет

Представлены данные по изменению эндотелиальной функции у больных ИБС с разными функциональными классами стенокардии по показателям эндотелина-1, норадреналина, адреналина, цГМФ, ангиотензина II и брадикинина как маркеров вазоконстрикторных и вазодилаторных влияний на сосудистую стенку. Отмечена важная патогенетическая роль указанных факторов в патогенезе заболеваний, определяющих тяжесть состояния больных, а также исход и прогноз при ИБС. Намечена терапевтическая тактика лечения больных с применением препаратов разных механизмов действия. Отмечен наиболее выраженный терапевтический эффект при комбинированной терапии ИАПФ+АРА II по сравнению с отдельным применением каждого из названных препаратов или базисной терапии антагонистами кальция, нитратами и бета-блокаторами.

Ключевые слова: эндотелин-1, цГМФ, катехоламины, кинины, ангиотензин II, терапия.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) сопровождается комплексом функциональных, обменных и нейрорегуляторных изменений, являющихся во многом результатом адаптационных реакций, направленных в условиях нарушения перфузии миокарда и пропульсивной способности сердца с нарушением сократимости миокарда на поддержание гемодинамического гомеостаза, адекватного потребностям организма в изменившихся условиях его кровоснабжения [1–4].

Открытие в последние годы эндотелиального монослоя сосудов в регуляции сосудистого тонуса, местных процессов гемостаза, пролиферации, миграции клеток в сосудистую стенку потребовало не только оценить его вклад и уточнить место в общей системе нейрогуморальной регуляции, но и с новых позиций пересмотреть состояние и роль функции эндотелия как в норме, так и в патологии, в частности при стенокардии различных функциональных классов, а с учетом обнаружения эндотелиальной дисфункции в развитии ИБС исследовать влияние лекарственных препаратов на состояние эндотелия с целью оптимизации ее лечения.

Материал и методы. Исследовано 120 человек, из них 108 – больные ИБС и 12 – без признаков ИБС – лица контрольной группы. Всем больным проведено комплексное клинико-биохимическое и инструментальное исследование. Эндотелин-1 (ЭТ-1) определяли иммуноферментным методом с помощью реактивов Endothelin-1 ELISA system производства фирмы «Amersham Pharmacia Biotech», Великобритания; содержание цГМФ в плазме крови – также иммуноферментным

методом с помощью наборов реактивов фирмы АО «Биоиммуноген», Россия. Уровень ЭТ-1 и цГМФ определяли для характеристики состояния механизмов эндотелиально-зависимой вазорелаксации; уровень последнего рассматривался как маркер активности эндотелиального фактора релаксации, который оценивался опосредованно по содержанию в крови цГМФ [5]. Брадикинин и ангиотензин II определяли иммуноферментным методом с помощью стандартных наборов фирмы «Amersham». Содержание катехоламинов в крови – спектрофлуорометрическим методом аппаратом «Hitachi», Япония. Эхокардиографию проводили на аппарате «Аюка» SSD-280, Япония. Толерантность к физической нагрузке устанавливали на велоэргометре фирмы «СЕКА», Германия.

Полученные данные статистически обработали.

Результаты. Исследования показали, что содержание ЭТ-1 у больных ИБС достоверно выше, чем у здоровых лиц. По мере прогрессирования ИБС происходит дальнейшее нарушение функции эндотелия и отмечается низкая толерантность к физическим нагрузкам, повышение системного сосудистого сопротивления и снижение сердечного выброса. Существенных различий в уровнях плазменного цГМФ у больных стенокардией напряжения различных функциональных классов не обнаружено. У больных стенокардией с сопутствующей гипертонической болезнью определялось усугубление дисфункции эндотелия по показателям ЭТ-1 и цГМФ в сторону более выраженного преобладания вазоконстрикторных эффектов. По мере на-

растания тяжести заболевания увеличивались уровни адреналина и норадреналина, что сказывалось на повышении активности симпатoadреналовой системы.

Все больные разделены на 4 группы: 1-я (24 чел.) получала базисную терапию пролонгированными нитратами + бета-блокаторы (атенолол); 2-я (36 чел.) – комбинацию препаратов для 1-й группы + ИАПФ (эналаприл 10–20 мг в сутки); 3-я (30 чел.) – базисную терапию + антагонисты рецептора ангиотензина II (АРА II; лазортан 25–50 мг в сутки или ирбесартан 75–150 мг в сутки); 4-я (12 чел.) – базисную терапию + ИАПФ + АРА II. Курс лечения составлял 28–30 суток.

Под влиянием ИАПФ изменялись показатели эндотелиальной дисфункции у больных стенокардией: уровень ЭТ-1 снизился, причем в большей степени в группе базисная терапия + ИАПФ по сравнению с группой, принимавший только базисную терапию; та же закономерность наблюдалась для цГМФ в плане его повышения после лечения и особенно брадикинина после базисной терапии (таблица).

уровни адреналина и ангиотензина II в крови оставались неизменными после терапии антагонистами рецепторов ангиотензина II.

Динамика показателей эндотелиальной функции под влиянием комбинированного лечения ИАПФ+АРА II свидетельствовала о значительном снижении уровней ЭТ-1 и цГМФ в плазме крови после лечения по сравнению с динамикой указанного показателя в группе больных, получавших лишь базисную терапию. Содержание брадикинина после лечения не менялось ни в той ни в другой группе. Содержание норадреналина так же, как и ангиотензина II, снижалось в группе больных, получавших комбинированную терапию.

Анализ полученных данных показал, что повышение ЭТ-1 и снижение цГМФ при стенокардии играет важную роль в патологических процессах, связанных с нарушением функции эндотелия, усугубляющихся по мере прогрессирования заболевания.

ЭТ-1 повышает чувствительность сосудистой стенки к норадреналину. Сосудистая реактивность на норадреналин потенцируется

Сравнительная оценка динамики показателей эндотелиальной функции в группах больных, получавших и не получавших ИАПФ

Показатель	Базисная терапия		Базисная терапия + ИАПФ	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЭТ-1, нг/л	13,50±1,01	11,3±1,1	14,8±1,1	10,00±1,06*
цГМФ, нмоль/л	7,0±0,6	7,9±0,5	6,4±0,4	8,7±0,1*
Брадикинин, нг/л	8,5±0,8	9,0±1,1	9,2±0,6	14,6±0,8**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – при сравнении показателей до и после лечения.

Содержание катехоламинов и ангиотензина II у больных стенокардией под влиянием ИАПФ статистически достоверно изменялось в сторону снижения по показателям норадреналина [с (40,9±3,7) до лечения и до (30,3±2,8) нмоль/л после лечения, $p < 0,05$] по сравнению с группой больных, получавших только базисную терапию. Содержание адреналина и ангиотензина II не изменялись под влиянием ИАПФ у больных стенокардией.

Динамика показателей эндотелиальной функции больных стенокардией под влиянием АРА II характеризовалась снижением ЭТ-1 ($p < 0,05$) и значительным статистически достоверным возрастанием цГМФ после лечения ($p < 0,01$). Содержание брадикинина оставалось неизменным как в группе больных, получавших лишь базисную терапию, так и в группе больных, получавших базисную терапию + АРА II. Содержание катехоламинов по показателю норадреналина снижалось в группе больных, получавших АРА II, в то время как

субпороговыми дозами ЭТ-1 в аорте с нарушением эндотелиального монослоя, что предполагает участие эндотелинзависимого механизма в индуцируемом ЭТ-1 увеличении чувствительности к норадреналину [6].

Нами выявлена положительная корреляционная связь между норадреналином и ЭТ-1, между адреналином и ЭТ-1. Также установлена отрицательная корреляционная связь между норадреналином и цГМФ. Полученные результаты свидетельствуют о связи между нарушением функционального состояния эндотелия и симпатoadреналовой системы, что связано с повреждением эндотелия при повышенной активности системы.

Динамика показателей эндотелиальной функции под влиянием терапии показала возможность положительных воздействий на ее восстановление ряда групп препаратов. Так, в экспериментальных работах было показано, что потенцирование ИАПФ эндотелийзависимого расслабления сосудов в ответ на эк-

зогенный брадикинин сопровождается увеличением образования цГМФ, что указывает на значительное высвобождение оксида азота [7, 8]. Эти механизмы действия ИАПФ при ИБС являются весьма важными, так как в основе патогенеза лежит атеросклеротическое поражение сердца. На различных экспериментальных моделях атеросклероза наблюдается ослабление эндотелийзависимой релаксации артерий, что связывают с меньшим освобождением оксида азота [9].

ИАПФ воздействуют на симпатическую нервную систему. Они блокируют действие ангиотензина II в продолговатом мозге.

Таким образом, использование ИАПФ, наряду с базисной терапией больных ИБС, сопровождается благоприятными клиническими и нейрогуморальными изменениями, что может рассматриваться как один из элементов патогенетической терапии, способствующий восстановлению равновесия эндогенных регуляторов сосудистого тонуса.

Механизм, лежащий в основе снижения ЭТ-1 при терапии АРА II, связан с вовлечением активации оксида азота [10]. Оксид азота опосредует гипотензивный эффект лозартана и способствует реализации почечных эффектов при острой пробе с лозартаном [11]. Повышение концентрации цГМФ является следствием воздействия ангиотензина II на АТ₂-рецепторы и стимуляции образования оксида азота [12], поскольку при применении специфических антагонистов АТ₁-рецепторов локально образованный ангиотензин II может связываться с незаблокированными АТ₂-рецепторами и затем стимулирует оксид азота.

Применение АРА II приводило к снижению ЭТ-1 во всех группах исследуемых, а использование его комбинации с ИАПФ достигало существенных различий в снижении

данного показателя в динамике базовой терапии.

Таким образом, показано улучшение функции эндотелия путем нормализации соотношений эндотелиальных вазоконстрикторов и вазодилататоров, что может играть важную роль в реализации антиангинальной эффективности изучаемых групп препаратов.

Выводы

1. Для оптимальной оценки тяжести состояния больных ИБС, выбора адекватного патогенетического дифференцированного лечения и его мониторинга целесообразно определение состояния эндотелиальных механизмов регуляции сосудистого тонуса.

2. Содержание эндотелина-1 в плазме крови больных ИБС зависит от ее клинической формы и варианта течения. При стабильной стенокардии с IV ФК уровень ЭТ-1 был максимальным, при III ФК – ниже и при II ФК – достоверно не отличался от такового в контрольной группе.

3. Содержание цГМФ снижалось максимально у больных с более выраженными проявлениями стенокардии и было более выраженным у больных с тяжелыми формами ИБС.

4. Эндотелиальная дисфункция была связана с активацией симпатoadреналовой системы и повышением в крови ангиотензина II.

5. ИАПФ и АРА II в комбинации с базисной терапией (нитраты, бета-блокаторы, антагонисты кальция) улучшают функциональное состояние эндотелия путем нормализации соотношений эндотелиальных вазоконстрикторов и вазодилататоров, играя важную роль в реализации антиангинальной активности препаратов, одновременно повышая толерантность к физическим нагрузкам и улучшая качество жизни больных с ИБС.

Список литературы

1. Ванхутте П.М. Эндотелий-зависимые вазомоторные реакции и торможение активности ангиотензинпревращающего фермента. Кардиология 1996; 11: 71–79.
2. Дзяк Г.В., Васильева Л.М. Артериальная гипертензия: современные представления о патогенезе и лечении. Таблицы и схемы. Днепропетровск, 1998. 151 с.
3. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Торсинг, 2000. 426 с.
4. Подзолков В.И., Удовиченко А.Е. Эндотелины и их роль в генезе артериальных гипертензий. Тер. архив 1996; 5: 81–84.
5. Linz W., Wiener G., Gohike P. et al. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. Pharmacol. Reviews 1995; 41: 25–49.
6. Kitikaze M., Minamino T., Node K. et al. Beneficial effects of ACEI on ischemic myocardium during coronary uoperfusion in dogs. Circulation 1995; 92, 4: 950–961.
7. Anker S.D. Catecholamine level and treatment in chronic heart failure. Eur. Heart J. 1998; 19, Suppl F: 56F–61F.
8. Hecker M., Porsti I., Bara A.T. et al. Potentiation by ACEI of the dilator response to bradykinin in the coronary microcirculation: interaction at the receptor level. Br. J. Pharmacol. 1994; 111: 238.
9. Brosnihan K.B., Li P., Ferrario C.M. Angiotensin (1–7) dilates canine coronary arteries through kinins and nitric oxide. Hypertension 1996; 27: 523–528.

10. *Luscher T.F.* Endogenous and exogenous nitrates and their role in myocardial ischemia. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1992; 34, 1: 29S–35S.

11. *Cachofeiro V., Maeso R., Rodrigo E. et al.* Nitric oxide and prostaglandins in the prolonged effects of losartan and ramipril in hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 236–243.

12. *Munoz-Garcia R., Maeso R., Rodrigo R. et al.* Acute renal excretory action of losartan in spontaneously hypertensive rats role of AT2-receptors, prostaglandins, kinins and nitric oxide. *J. Hypertens.* 1995; 13: 1779–1784.

РОЛЬ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЇ АКТИВАЦІЇ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В ПРОГРЕСУВАННІ ІХС, СТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ

П.Г. Кравчун

Наведені дані щодо зміни ендотеліальної функції у хворих на ІХС з різними функціонуючими класами стенокардії по показниках ендотеліну-1, норадреналіну, адреналіну, цГМФ, ангіотензину II та брадикініну як маркерів вазоконстрикторних і вазодилатуючих впливів на судинну стінку. Відмічена важлива патогенетична роль вказаних факторів у патогенезі захворювання, що визначають важкість стану хворих, а також вихід і прогноз при ІХС. Намічено терапевтичну тактику лікування хворих з використанням препаратів різних механізмів дії. Найбільш виражений терапевтичний ефект досягнуто при комбінованій терапії іАПФ+АРА II у порівнянні з використанням окремо кожного з препаратів, а також базової терапії антагоністами кальцію, нітратами та бета-блокаторами.

Ключові слова: *ендотелін-1, цГМФ, катехоламіни, кініни, ангіотензин-II, терапія.*

ROLE OF NEUROHUMORAL ACTIVATION AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTIONS IN PROGRESSING ISCHEMIC HEART DISEASES, THE STABLE STENOCARDIA AND THE OPPORTUNITY OF ITS MEDICAMENTOUS CORRECTION

P.G. Kravchun

The data of change of the endothelial function at patients IHD with different functional classes of a stenocardia on parameters endothelin-1, noradrenaline, adrenaline, cGMF, angiotensin II and bradikinin as to markers vasoconstriction and vasodilatations to influences on a vascular wall are submitted. It is marked the important pathogenetic role of the specified factors in pathogenesis diseases, determining weight of a condition of patients, and also an outcome and prognosis at IHD. Therapeutic tactics of treatment in patients with application of preparations of different mechanisms of action is planned. It is marked more the expressed therapeutic effect at combined therapy ACEI+ARA II in comparison with separate application of each of the above-stated preparations, and also basic therapy by antagonists of calcium, nitrates and beta-blockers.

Key words: *endothelin-1, cGMF, catecholamines, kinins, angiotensin II, therapy.*

Поступила 08.07.04

НЕЙРОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ПОСТИНФАРКТНОМ КАРДИОСКЛЕРОЗЕ

П.Г. Кравчун, Л.А. Лапшина

Харьковский государственный медицинский университет

Изложены современные аспекты лечения хронической сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда. Результаты клинических и многоцентровых рандомизированных исследований обоснована необходимость использования β -адреноблокаторов, ИАПФ, антагонистов альдостерона для предупреждения постинфарктного ремоделирования и прогрессирования сердечной недостаточности. Представлены доказательства целесообразности комбинированной нейромодулирующей терапии, включающей одновременное назначение ИАПФ, β -адреноблокаторов, антагонистов альдостерона.

Ключевые слова: *постинфарктный кардиосклероз, ИАПФ, β -адреноблокаторы, антагонисты альдостерона.*

Одной из главных причин развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) является инфаркт миокарда, который во много раз увеличивает риск ее возникновения [1]. Среди осложнений инфаркта миокарда как в остром периоде, так и в отдаленные сроки ХСН занимает второе место после аритмий [2]. Прогрессирование ХСН после инфаркта происходит вследствие «ремоделирования» левого желудочка, которое означает структурно-функциональные изменения сердечной мышцы, затрагивающие пораженные и интактные участки миокарда, характеризуется фазовым, протяженным во времени течением адаптивных и в дальнейшем – дезадаптивных процессов [3–8].

Профилактика и лечение постинфарктной ХСН начинается прежде всего с предупреждения и замедления постинфарктного ремоделирования левого желудочка. Это осуществляется на разных этапах раннего и позднего ремоделирования в следующих направлениях: 1) превентивирование развития крупного трансмурального участка некроза при остром коронарном синдроме (ранняя реваскуляризация, антитромботическая терапия, β -адренергические блокаторы, ИАПФ); 2) раннее снижение глобальной рабочей нагрузки на левый желудочек (и региональной нагрузки на участок инфаркта миокарда) – β -адреноблокаторы, ИАПФ, превентивирование или уменьшение миокардиальных повреждений; 3) превентивирование истончения рубца; 4) хроническое уменьшение рабочей нагрузки на левый желудочек (для превентивирования и уменьшения его дилатации) – β -адреноблокаторы, ИАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы каль-

циевых каналов; 5) блокирование нейрогуморальных систем, участвующих в ремоделировании (ИАПФ, антагонисты альдостерона, антагонисты рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы); 6) поздняя реваскуляризация для реперфузии участков гибернированного миокарда, уменьшения растяжения зоны инфаркта миокарда [9]. Для характеристики длительной терапии пациентов после острого инфаркта миокарда применяется правило ABCD: А – антиагреганты (в большинстве случаев аспирин, хотя в последние годы распространение получает комбинация малых доз аспирина с плавиксом); В – β -адреноблокаторы; С – препараты, снижающие уровень холестерина в крови (прежде всего статины); D – ИАПФ [10].

В настоящей работе представлены теоретические обоснования и практические доказательства необходимости проведения нейромодулирующей терапии постинфарктного кардиосклероза, включающей комбинацию β -адреноблокатора, ИАПФ, антагонистов альдостерона.

Положение о главенствующей роли нейрогуморальных антагонистов в лечении ХСН закреплено в рекомендациях Европейского кардиологического общества (ESC), Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA), Украинского научного общества кардиологов [11–13]. «Ядро» современной фармакотерапии ХСН (подразумевается длительное поддерживающее лечение) составляет сочетанное обязательное применение ИАПФ и β -адреноблокаторов [14], особое значение такая комбинация имеет при лечении больных, перенесших инфаркт миокарда.

Еще в работах, выполненных под руководством Л.Т. Малой ее учениками М.А. Влащенко, П.Г. Кравчуном, И.К. Латогузом, Л.А. Лапшиной, С.А. Лазаревой, А.П. Омельченко, Т.И. Стукаловой в 70–80-х гг., была доказана системная нейрогуморальная активация в остром периоде инфаркта миокарда, которая не восстанавливалась к норме к 30-му дню заболевания. Это касалось симпатoadреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой, калликреин-кининовой систем, глюкокортикоидов, простагландинов. Другое направление работ, выполненных учениками Л.Т. Малой А.Д. Визиром, И.Д. Рачинским, О.И. Шушляпиным, было посвящено ХСН, была доказана патогенетическая роль системной гуморальной активации при ХСН. При этом подчеркивалось, что компенсаторная функция гуморальной активации как при остром инфаркте, так и при ХСН, направленная на восстановление гемодинамики, на определенном этапе может трансформироваться в повреждающий дезадаптивный эффект с усугублением поражения органов-мишеней и нарушения их функции. В последние годы наряду с нейрогуморальной установлена иммунновоспалительная активация, в частности увеличение уровня провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) при остром инфаркте миокарда и ХСН [15–18]. Экспериментальные и клинические работы показали, что нейрогормональная и иммунновоспалительная активация продолжается несколько недель и месяцев после перенесенного инфаркта за счет компенсаторной активации локального интрамиокардиального образования нейрогормонов и цитокинов в периинфарктной зоне [3, 19, 20], выполняет важную роль в процессе постинфарктного ремоделирования левого желудочка и прогрессирования ХСН. Представленные данные иницируют патогенетическое обоснование нейромодулирующей терапии постинфарктного кардиосклероза.

Благоприятные эффекты β -адреноблокаторов на прогноз после перенесенного инфаркта объясняются уменьшением прямых и опосредованных влияний гиперактивности симпатoadреналовой системы на миокард. На фоне гиперкатехоламинемии после инфаркта возрастает потребность миокарда в кислороде. В условиях гипоксии стимуляция сердечной деятельности обостряет энергетический дефицит, при этом клетки, находящиеся в «гибернирующем» состоянии, гибнут вследствие апоптоза и некроза, а нормально функционирующий миокард может переходить в стадию подавленного метаболизма [21]. Кроме кардиотоксического действия, гиперкатехоламинемия сопровождается

ется десенсбилизацией постсинаптических адренорецепторов, нарушением выхода, обратного захвата и местной концентрации норадреналина, стимулирует патологическую гипертрофию миокарда, ремоделирование левого желудочка, снижает порог желудочковых нарушений ритма. Несомненно, важной стороной эффекта катехоламинов является их стимулирующий эффект на другие гормональные системы (ренин-ангиотензиновую, простагландиновую, эндотелиальные факторы и др.) и цитокиногенез [22].

Эффекты β -адреноблокаторов на увеличение выживаемости после инфаркта имеют место при раннем и позднем ремоделировании. В остром периоде инфаркта миокарда β -адреноблокаторы способствуют ограничению зоны некроза, уменьшению рабочей нагрузки на интактный миокард, уменьшению растяжения зоны инфаркта. При позднем ремоделировании β -адреноблокаторы обеспечивают улучшение геометрии рубца, снижение накопления коллагена в миокарде, уменьшение жесткости миокарда, улучшение диастолической функции левого желудочка, уменьшение апоптоза кардиомиоцитов, улучшение глобальной и региональной систолической функции левого желудочка [6, 23–27]. Более выраженными оказались благоприятные эффекты β -адреноблокаторов на прогноз у больных со значительной распространенностью зоны инфаркта, при его локализации в передней стенке левого желудочка, наличии желудочковых нарушений ритма, снижении систолической функции левого желудочка, клинических проявлениях компенсированной сердечной недостаточности. Оптимальными эффектами у постинфарктных пациентов обладают карведилол, метопролол, пропранолол, тимолол [5, 11–13, 28]. Карведилол является неселективным β -адреноблокатором с вазодилатирующей активностью, который существенно отличается от других β -адреноблокаторов рядом уникальных качеств: обладает способностью к периферической вазодилатации посредством блокады α -рецепторов, дает антиаритмический, метаболический и антиоксидантный эффекты, способствует торможению процессов апоптоза, улучшает кардиогемодинамические показатели (увеличивает ФВ, снижает КДО и КСО ЛЖ, ОПСС), препятствует прогрессированию ХСН [29–31]. Карведилол является мощным антиоксидантом, способным выводить свободные радикалы из клеток, подавлять окисление липидов. Карведилол вызывал уменьшение содержания малонового диальдегида, являющегося маркером окислительного стресса, и достоверное снижение триглицеридов в

крови. Образование токсичных продуктов перекисного окисления липидов способствует гибели кардиомиоцитов, провоцированию атерогенеза и нарастанию эндотелиальной дисфункции. Уменьшение активности этих процессов вследствие приема карведилола является одним из положительных механизмов влияния препарата на течение ХСН при ИБС [29]. Улучшение контрактильной способности миокарда с исходной низкой ФВ в результате лечения карведилолом объясняется улучшением контрактильного синхронизма, предупреждением токсического действия катехоламинов на кардиомиоциты, увеличением миокардиального пула катехоламинов, оптимизацией чувствительности β -адренорецепторов, улучшением миокардиальной биоэнергетики в результате блокады α_1 -рецепторов и уменьшения постнагрузки, снижением периферического сосудистого сопротивления [32, 33]. У больных, перенесших инфаркт, карведилол способствовал уменьшению объемных показателей левого желудочка путем снижения пред- и постнагрузки, улучшения сократимости миокарда, параметров трансмитрального кровотока, способствовал лучшей сохранности систолической и диастолической функции левого желудочка [34]. В ряде рандомизированных плацебо-контролируемых исследований изучалось влияние карведилола на смертность больных ХСН I–IV ФК. В рамках Американского исследования (U.S. Carvedilol Heart Failure Study, 1996) снижение риска смерти при лечении карведилолом составило в среднем 65 %, при этом достоверно снизился риск смерти от прогрессирующей ХСН на 79 %, риск внезапной смерти на 55 %, необходимость госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми причинами на 27 %, общее число случаев смерти и госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми причинами на 38 % [34]. В исследовании ANZ была показана эффективность карведилола у больных ХСН после инфаркта. Смертность от прогрессирующей ХСН под влиянием терапии карведилолом снизилась на 8 %, смертность от инфаркта миокарда – на 21 %, общее число госпитализаций уменьшилось на 23 %, причем в связи с декомпенсацией ХСН – на 32 %, в связи с обострением ИБС – на 30 % [35]. Особо следует отметить, что после инфаркта миокарда у больных, получавших карведилол, в сравнении с группой, получавшей плацебо, улучшались параметры гемодинамики: ФВ, КДО, КСО. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование COPERNICUS было досрочно прекращено, так как предварительный анализ показал, что смертность в группе больных, ле-

ченных карведилолом, составила 11,4 % и была достоверно меньше, чем в контрольной группе (18 %). То есть применение карведилола позволило в среднем на 35 % уменьшить смертность у больных с тяжелой ХСН [36]. В исследовании CAPRICORN (2001) были представлены данные о положительном влиянии карведилола на прогноз именно у постинфарктных больных [37]. Исследования MOCHA, PRECISE подтвердили эффективность карведилола при лечении ХСН в отношении улучшения качества жизни, повышения толерантности к физической нагрузке, улучшения кардиогемодинамики и снижения риска кардиоваскулярной смерти.

Исследование MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure) показало, что применение метопролола CR/XL с контролируемым высвобождением у больных ХСН преимущественно ишемической этиологии позволяет снизить общую летальность на 38 % и риск внезапной смерти на 41 % [38]. Лечение метопрололом CR/XL больных, перенесших инфаркт миокарда, с ФВ < 45 % сопровождалось следующей положительной динамикой: снижением функционального класса ХСН у 93 % больных, функционального класса стенокардии у 55 % больных, количества желудочковых аритмий у 72 % больных, уменьшением объемов и повышением фракции выброса левого желудочка, ускорения TotQRSF и улучшением вегетативной регуляции сердечной деятельности [39]. Использование метопролола (эгилока) при лечении больных с постинфарктным кардиосклерозом сопровождалось уменьшением частоты развития сердечно-сосудистых осложнений, сердечно-сосудистой и общей летальности, а также положительной динамикой глобальной систолической и диастолической дисфункции левого желудочка, которые при более высоких дозах метопролола (более 50 мг/сут) были более благоприятными [25, 26].

Применение ИАПФ при лечении ХСН является «краеугольным камнем», «золотым стандартом», особое значение ИАПФ приобретают при лечении острого инфаркта миокарда и постинфарктного кардиосклероза. Избыточное образование ангиотензина II в миокарде может иметь следующие последствия: влияние на кардиомиоциты с индукцией экспрессии рост-модулирующих проонкогенов и эмбриональных генов, стимуляцией синтеза ДНК, РНК и белка, индукцией процессов гипертрофии и ремоделирования камеры левого желудочка; косвенную стимуляцию гипертрофии миокарда путем увеличения тонуса симпатической нервной системы, модулирования освобождения простаг-

ландинов, натрийуретических гормонов, вазопрессина; индукцию перегрузки левого желудочка давлением вследствие прямого вазоконстрикторного влияния; прямые токсические воздействия на миокард в высоких концентрациях; прямые или косвенные стимулирующие эффекты на пролиферацию фибробластов и процессы миокардиального фиброза; констрикторные эффекты на коронарные артерии; повышение уровня ингибитора активатора плазминогена, увеличение агрегации тромбоцитов, увеличение экспрессии молекул адгезии, стимуляцию локального интраваскулярного воспаления и атерогенеза; нарушение функции эндотелия с увеличением риска острого коронарного синдрома; поддержание электрической нестабильности миокарда с увеличением риска жизнеопасных аритмий [40].

ИАПФ снижают образование ангиотензина II и тем самым уменьшают перечисленные его эффекты. Не менее важным аспектом действия ИАПФ является торможение распада брадикинина, этот эффект ИАПФ напрямую связан с NO, именно брадикинин является одним из наиболее мощных стимулов NO, обладающего вазопротекторными свойствами. ИАПФ являются наиболее эффективными средствами терапии эндотелиальной дисфункции, их преимущество связано не только с уменьшением синтеза ангиотензина, но и с замедлением деградации брадикинина и восстановлением функции рецепторного аппарата эндотелия [6, 40].

Кроме влияния на нейромедиаторные процессы, ИАПФ понижают активность иммунновоспалительных процессов, в частности цитокиногенеза. Установлен иммуномодулирующий эффект каптоприла [15], выявлено достоверное снижение уровня ФНО- α , ИЛ-1 β у больных ХСН на фоне терапии периндоприлом, беназеприлом, эналаприлом, фозиноприлом [16, 41], что свидетельствует о системном характере антицитокинового действия этого класса препаратов. Считается, что антицитокиновый эффект ИАПФ в основном опосредован снижением синтеза ангиотензина II. Следует отметить, что на фоне лечения ИАПФ понижается уровень мозгового натрийуретического пептида [41], что также имеет большое значение у больных с ХСН. Таким образом, высокая эффективность ИАПФ при ХСН обусловлена модулирующим нейрогуморальным, а также противовоспалительным их влиянием.

Установлено, что эффекты ИАПФ имеют два уровня: плазменный (немедленный после начала терапии) и тканевой, который проявляется через недели и даже месяцы после начала лечения, последним придается

особое значение в органопротекторном действии ИАПФ [42].

Исследования ISIS-4, GISSI-3 продемонстрировали положительное влияние на выживаемость больных назначения ИАПФ в ранней фазе острого инфаркта, особенно это касалось больных с обширным инфарктом. Начатое через 24–36 часов после начала инфаркта миокарда лечение ИАПФ может предупредить при 4-летнем наблюдении 44 смерти и 20 реинфарктов на 1000 пациентов [43]. Особое значение имеет применение ИАПФ у больных с постинфарктным кардиосклерозом.

Применение ИАПФ так же, как и β -адреноблокаторов, является обязательным у больных, перенесших инфаркт миокарда, особенно передней локализации, в многоцентровых исследованиях CONSENSUS, SAVE, SOLVD, AIRE было доказано снижение числа повторных госпитализаций и летальных исходов [44–46]. Результаты лечения больных постинфарктным кардиосклерозом ИАПФ разного поколения (каптоприлом, эналаприлом, лизиноприлом и др.) доказали их корригирующее влияние на артериальное давление, ФВ, КДР, КСР, ММЛЖ, состояние диастолической функции левого желудочка, воздействие на стабилизацию миокардиального стресса, сохранение эллипсоидной формы миокарда [5, 40, 47–51]. ИАПФ оказывали положительное влияние на кардиогемодинамические показатели постинфарктного ремоделирования: повышали ФВ, способствовали снижению КДО, КСО (или КДР, КСР), ММЛЖ, индекса сферичности, общего периферического сопротивления, а также увеличивали почечный кровоток, что свидетельствует об улучшении сократительной способности миокарда, снижении дилатации полости левого желудочка и четкой тенденции к восстановлению адаптивного характера постинфарктного ремоделирования [51]. По данным В.И. Волкова и соавт. [48], наряду с положительными сдвигами гемодинамики, ИАПФ уменьшали выраженность дисфункции эндотелия у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, устраняя дисбаланс между эндотелиальными вазоконстрикторными (эндотелин) и вазодилаторными (цГМФ) факторами. Больные ХСН с постинфарктным кардиосклерозом, относящиеся к группе особенно высокого риска (перенесшие передний инфаркт миокарда, имеющие тахикардию >100 уд/мин, классы СН II и III по Killip, сахарный диабет), показывают особо выраженное улучшение прогноза при назначении ИАПФ, в этих группах использование ИАПФ должно быть начато с острого периода инфаркта и продолжаться все последующее время [40]. Много-

численные исследования показали улучшение прогноза после перенесенного инфаркта при использовании ИАПФ [30, 52, 53]. Назначение каптоприла замедляло развитие гипертрофии миокарда левого желудочка и дилатации полостей после экспериментального инфаркта [13]. Длительное применение каптоприла снижало отдаленную летальность после перенесенного инфаркта в результате уменьшения ремоделирования левого желудочка, а также улучшения функции эндотелия, антиатерогенной, антитромботической и антипролиферативной активности [41]. При метаанализе многоцентровых исследований CONSENSUS II, AIREX, ISIS-4, AIRE у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и имеющих снижение ФВ, продемонстрировано существенное влияние ИАПФ на выживаемость [43, 54–56]. По данным Н.А. Новиковой, В.А. Сулимова, в течение одного года после Q-инфаркта миокарда на фоне ИАПФ в 2,5 раза снижалась летальность и более чем в 2 раза уменьшалась частота появления признаков ХСН [53]. В исследовании HOPE терапия рамиприлом 9,5 тыс. больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений привела к 20–30% -ному снижению риска сердечно-сосудистой смерти, развития инфаркта миокарда, мозгового инсульта. На 22 % уменьшился риск развития ХСН, и одним из объяснений столь высокой эффективности явилась способность рамиприла воздействовать на эндотелиальную ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и эндотелиальную дисфункцию [57]. Исключительное значение имеют результаты многоцентрового исследования EUROPA, в котором доказано, что периндоприл у пациентов низкого риска со стабильной стенокардией на 20 % снижал риск возникновения первичной конечной точки, на 39 % уменьшал частоту госпитализаций, на 24 % – риск острого инфаркта миокарда в сравнении с группами, принимавшими плацебо. Такие результаты связывают со способностью периндоприла модулировать процессы атерогенеза путем влияния на эффекты ангиотензина II и брадикинина [58].

Одним из важных компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является альдостерон, которому принадлежит существенная роль в процессах постинфарктного ремоделирования миокарда. Альдостероновые рецепторы находятся не только в дистальных канальцах почек, но и в миокарде и в периферических сосудах, поэтому повышенное содержание альдостерона влияет не только на задержку жидкости, но и на ремоделирование сердца (гипертрофия и фиброз) и периферических сосудов [59]. В экспе-

риментальных работах была показана экспрессия рецепторов к альдостерону на кардиомиоцитах, эндотелиальных клетках, фибробластах миокарда. Путем активации этих рецепторов альдостерон увеличивает синтез коллагена, вызывает пролиферацию фибробластов, стимулирует миокардиальный фиброз [6, 22, 28, 60]. Патологическая роль альдостерона в развитии фиброза миокарда и ХСН может быть представлена следующим образом: альдостерон > стимуляция фибробластов миокарда > усиление синтеза коллагена > повышение отложения коллагена в миокарде > интерстициальный миокардиальный фиброз > повышенная «жесткость» миокарда > дисфункция левого желудочка > сердечная недостаточность [6, 22, 28, 60]. Альдостерон оказывает неблагоприятное действие на эндотелий коронарных сосудов мелкого и среднего калибров, является индуктором воспалительного процесса в эндотелии сосудов и периваскулярных зонах миокарда. Интрамиокардиальная продукция альдостерона увеличивается у пациентов с ХСН и коррелирует с уровнем проколлагена III типа – маркера фиброза миокарда [61, 62].

В последнее время появились публикации, свидетельствующие об усилении образования локального интрамиокардиального альдостерона при остром инфаркте миокарда, участии альдостерона в постинфарктном ремоделировании миокарда, положительном эффекте антагонистов альдостерона при постинфарктном кардиосклерозе в отношении снижения смертности и предотвращения сердечно-сосудистых осложнений. М. Hayashi et al. было установлено увеличение уровня локальной миокардиальной продукции альдостерона при остром инфаркте миокарда по его определению в устье аорты и коронарном синусе, при этом транскардиальная экспрессия альдостерона и выделение маркера фиброза – проколлагена III типа было достоверно ниже у больных, получавших спиронолактон, в сравнении с группой без антагонистов альдостерона [63].

В диссертационной работе аспиранта Назара Салеха Саида было показано дополнительное увеличение альдостерона при ХСН у больных с постинфарктным кардиосклерозом в сравнении с ИБС без инфаркта, что свидетельствует о продолжающемся процессе интрамиокардиального образования альдостерона после инфаркта миокарда и его роли в индукции позднего постинфарктного ремоделирования миокарда.

Можно дискутировать о целевой дозе антагониста альдостерона при постинфарктном кардиосклерозе. Так, А.И. Дядык с соавт.

[64] показали, что частота развития сердечно-сосудистых осложнений, сердечно-сосудистая и общая летальность, замедление процесса постинфарктного ремоделирования у больных, перенесших инфаркт миокарда, на фоне длительной терапии верошпироном в дозе 50,0–62,5 мг/сут существенно отличались от таковых при использовании дозы 12,5–37,5 мг/сут. В клинических и многоцентровых рандомизированных исследованиях показано, что антагонисты альдостерона – спиронолактон, альдактон, эплеренон – в недиуретических дозах (12,5; 25,0; 50,0 мг/сут) способствуют уменьшению гипертрофии и дилатации левого желудочка, увеличению фракции выброса, толерантности к физической нагрузке, уменьшают количество желудочковых экстрасистол высоких градаций, снижают частоту суправентрикулярной тахикардии [61, 62, 65]. Кроме того, антагонисты альдостерона при остром инфаркте снижали продукцию интрамиокардиального альдостерона в сочетании со снижением уровня проколлагена III типа, уровня мозгового натрийуретического пептида [62, 66].

Несмотря на некоторые разногласия в выборе дозы, однозначной является необходимость назначения антагонистов альдостерона при постинфарктном кардиосклерозе. Важными показателями кардиопротекторных свойств антагонистов альдостерона при ХСН и постинфарктном кардиосклерозе стала серия многоцентровых исследований RALES Mortality Trial [67, 68], в которых оценивалось влияние низких доз спиронолактона на смертность больных ХСН III–IV ФК с ФВ < 35 %. Исследование было прекращено досрочно, так как была обнаружена более низкая смертность у больных, леченных спиронолактоном. Так, смертность от всех причин была на 27 % ниже, от сердечно-сосудистых событий – на 35 % ниже, чем в группе, принимавшей плацебо. Под влиянием терапии спиронолактоном общее число госпитализаций уменьшилось на 17 %, госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН – на 30–36 %. Многоцентровое исследование EPHEsus имело целью изучение пользы блокады рецепторов к альдостерону у больных с острым инфарктом миокарда с помощью эплеренона [69, 70], включались больные с ФВ < 40 %, средняя продолжительность наблюдения составила 16 месяцев. На фоне приема эплеренона снижалась смертность от всех причин на 15 %, сердечно-сосудистая смертность на – 17 %, сочетание сердечно-сосудистой смертности и повторного инфаркта – на 14 %.

Представленные данные убеждают в необходимости назначения ИАПФ, β -адреноблокаторов и антагонистов альдостерона при

лечении ХСН у больных постинфарктным кардиосклерозом. О целесообразности комбинации этих нейромодуляторов свидетельствуют следующие факты. Активность АПФ связывают с наличием двух уровней их эффектов: плазменного, проявляющегося немедленно после начала лечения, и тканевого, отмечающегося через недели и даже месяцы после начала лечения. Однако только около 15 % ангиотензина II синтезируется при непосредственном участии АПФ, и лишь эта часть образующегося ангиотензина II может контролироваться ИАПФ. Таким образом, в настоящее время можно говорить о том, что действие ИАПФ на образование ангиотензина II и соответственно альдостерона является неспецифическим и неполным. В.Ю. Моисеевым было показано, что уровень альдостерона в начале терапии ИАПФ понижается на 40 %, однако в течение года наблюдения снижение продукции альдостерона становится несущественным, наступает эффект «ускользания» альдостерона от действия ИАПФ. Это можно объяснить компенсаторным включением ангиотензин-II-независимых путей и стимулов продукции альдостерона, связанных с адренокортикотропным гормоном, антидиуретическим гормоном, эндотелином и др. [71]. В.Ю. Моисеевым с соавт. показано, что активность симпатoadреналовой системы не только не контролируется ИАПФ, но даже возрастает: после применения ИАПФ концентрация норадреналина имела тенденцию к повышению, особенно на высоте физической нагрузки. Кроме того, при длительном применении ИАПФ при ХСН нарушается дегградация брадикинина, его содержание растет и значительно увеличивается стимулируемый брадикинином синтез норадреналина [72].

Таким образом, ИАПФ уменьшают синтез и эффекты ангиотензина II и альдостерона. Антагонисты альдостерона обеспечивают дополнительное снижение уровня альдостерона как в начале лечения ИАПФ, так и в период «ускользания» эффектов альдостерона от ИАПФ. β -адреноблокаторы уменьшают симпатические воздействия на миокард, активность ренин-ангиотензиновой системы, а также нивелируют индуцированное ИАПФ усиление синтеза норадреналина. Согласно представленным данным нейрогормональный контроль процессов ремоделирования миокарда после перенесенного инфаркта миокарда, замедление развития и прогрессирования ХСН могут обеспечить средства, влияющие на главные модуляторы ремоделирования – симпатoadреналовую и ренин-ангиотензиновую системы, то есть комбинированную нейромодулирующую терапию.

Список литературы

1. Cowie M.R., Mosterd A., Wood D.A. et al. The epidemiology of heart failure. *Eur. Heart J.* 1997; 18 (2): 208–225.
2. Emanuelsson H., Karlsson B.W., Herlitz J. Characteristics and prognosis of patients with acute myocardial infarction in relation to occurrence of congestive heart failure. *Eur. Heart J.* 1994; 15 (6): 761–798.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. и др. Магнитно-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью. *Кардиология* 1996; 4: 15–22.
4. Белов Ю.В., Вараксин В.А. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка сердца. М.: Де-Ново, 2002. 194 с.
5. Дядык А.И., Багрий А.Э. Современные подходы к лечению пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Укр. кардиол. журн.* 2002; 1 (Додаток): 19–31.
6. Малая Л.Т., Горб Ю.Г. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы. Харьков: Торсинг, 2002. 768 с.
7. Никитин Н.П., Аляви А.Л., Голоскокова В.Ю., Маджитов Х.Х. Особенности процесса позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, и их прогностическое значение. *Кардиология* 1999; 1: 54–58.
8. Флоря В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения. *Кардиология* 1997; 5: 63–70.
9. Braunwald E., Antman E.M., Beaseley J.W. et al. ACC/AHA 2002 Guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction JACC 2002; 40: 1366–1374.
10. Беленков Ю.Н., Марев В.Ю. Как мы лечим больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной клинической практике. *Тер. архив* 2003; 8: 5–11.
11. Робоча група Українського наукового товариства кардіологів. Класифікація хронічної серцевої недостатності: Рекомендації з лікування хронічної серцевої недостатності. К.: Четверта хвиля, 2002. 20 с.
12. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. A report of the American College of Cardiology. Amer. Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Amer. College of Cardiology and Amer. Heart Association, Inc. 2001. 55 p.
13. Remme W.J., Swedberg K. (Co-Chairmen). Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology Europ. Heart J. 2001; 22: 1527–1560.
14. Воронков Л.Г. Бета-адреноблокаторы при хронической сердечной недостаточности: итоги и перспективы. *Укр. кардиол. журн.* 2003; 3: 14–19.
15. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? *Сердечная недостаточность* 2000; 1, 5: 28–33.
16. Волков В.И., Саламех Х.Н., Кравчун П.Г. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении хронической сердечной недостаточности: влияние на активность цитокинов, эндотелина-1 и сократительную функцию левого желудочка. *Лекарства – человеку* 2002; 27, 3: 119–126.
17. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли. *Сердечная недостаточность* 2000; 1, 4: 1–6.
18. Мазуров В.И., Столов С.В., Линецкая Н.Э. Динамика уровней провоспалительных цитокинов у больных в зависимости от различных форм ИБС. *Клин. медицина* 1999; 11: 23–27.
19. Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J. et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation* 1998; 97, 14: 1382–1391.
20. White M., Rouleau J.L., Hall C. et al. Changes in vasoconstrictive hormones, natriuretic peptides, and left ventricular remodeling soon after anterior myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2001; 142 (6): 1056–1064.
21. Сидоренко Б.А., Ревунова И.В., Преображенский Д.В. Карведилол и другие β -блокаторы при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология* 1998; 1: 66–71.
22. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность: Пособие для кардиологов в таблицах и схемах. К., 2002. 136 с.
23. Бузиашвили Ю.И., Ключников И.В., Мелконян А.М. и др. Ишемическое ремоделирование левого желудочка (определение, патогенез, диагностика, медикаментозная и хирургическая коррекция). *Кардиология* 2002; 10: 88–93.
24. Дядык А.И., Багрий А.Э., Самойлова О.И. др. Применение эгилока (метопролола) у постинфарктных больных: влияние на ремоделирование левого желудочка. *Ліки України* 2003; 9: 35–38.
25. Жаринов О.И., Волченко Г.В., Китуря О.Е. Эффекты метопролола у больных с хронической сердечной недостаточностью: зависимость от дозы и длительности применения препарата. *Укр. кардиол. журн.* 2002; 3: 53–56.
26. Howard P.A., Ellerbeck E.F. Optimizing beta-blocker use after myocardial infarction. *Amer. Family Physician* 2000; 62: 1853–1860, 1865–1866.
27. Воронков Л.Г. Современные рекомендации по лечению хронической сердечной недостаточности: комментарии в свете доказательной медицины. Пособие для врачей. К.: Четверта хвиля, 2003. 68 с.
28. Алмазов В.А., Ситникова М.Ю., Иванов С.Г. и др. Карведилол в лечении больных хронической сердечной недостаточностью: клинические и метаболические эффекты. *Сердечная недостаточность* 2001; 2, 2: 29–34.

29. *Мареев В.Ю.* Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью. *Consilium Medicum* 1999; 3: 109–148.
30. *Сыркин А.Л., Кукес В.Г., Полтавская М.Г. и др.* Влияние β -блокаторов метопролола CR/XL и карведилола на сократительную функцию левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Тер. архив* 2003; 75, 9: 73–76.
31. *Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М., Игнатенко С.Б.* Сравнение эффективности, переносимости и безопасности традиционной терапии хронической сердечной недостаточности и ее комбинации с карведилолом. *Рос. мед. журн.* 1999; 2: 22–25.
32. *Тереженко С.Н., Демидова Н.В., Борисов Н.Е., Моисеев В.С.* Клинико-гемодинамическая эффективность карведилола у больных застойной сердечной недостаточностью. *Кардиология* 1998; 2: 42–46.
33. *Packer M., Coats A.J.S., Fowler M.B. et al.* Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1651–58.
34. *Мингазетдинова Л.Н., Максютова Л.Ф., Валеева Л.А. и др.* Оценка влияния карведилола на основные показатели систолодиастолической функции левого желудочка у больных, перенесших острый инфаркт миокарда. *Рос. кардиол. журн.* 2001; 4 (30): 50–56.
35. ANZ (Australian/New Zealand) Heart Failure Research Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Lancet* 1997; 349: 375–380.
36. COPERNICUS investigators resource. F. Hoffman-La Roche Ltd, Basel, 2000.
37. *Dargie H.J.* and Members of CAPRICORN Steering Committee. A multinational randomized double-blind study of the effects of carvedilol on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction (CAPRICORN). *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 606–608.
38. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized investigation trial in heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–2007.
39. *Сыркин А.Л., Полтавская М.Г., Шумилова К.М. и др.* Влияние метопролола CR/XL на постинфарктное ремоделирование и нарушения ритма сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология* 2003; 6: 48–53.
40. *Дядык А.И., Багрий А.Э., Приколота О.А., Лукашенко Л.В.* Препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, в превентировании и коррекции постинфарктного ремоделирования левого желудочка сердца. *Донецк*, 2003. 28 с.
41. *Liu L., Zhao S.P.* The changes of circulating tumor necrosis factor levels in patients with congestive heart failure influenced by therapy. *Int. J. Cardiol.* 1999; 69: 77–82.
42. *Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al.* On behalf of the SAVE investigators the effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction following myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 669–677.
43. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival Collaborative Group). A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345 (8951): 669–685.
44. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1429–1435.
45. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival of patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 293–302.
46. *Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. et al.* Pro-inflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27, 5: 1201–1206.
47. *Благодар В.Н., Петрий В.В., Маколкин В.И.* Влияние лизиноприла на ремоделирование сердца у больных постинфарктным кардиосклерозом с признаками хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 2003; 9: 17–20.
48. *Волков В.И., Тучинская М.А., Запровальная О.Е.* Дозозависимые эффекты диуретона в отдаленный период инфаркта миокарда и при постинфарктном кардиосклерозе. *Укр. мед. часопис* 2002; 6 (32): 34–37.
49. *Гуревич М.А.* Место ингибиторов АПФ в лечении сердечной недостаточности. *Клин. медицина* 2004; 2: 4–8.
50. *Морозов А.И., Дмитриева И.В.* Особенности течения постинфарктного кардиосклероза у больных с различными типами атерогенных дислипидемий (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2003; 2 (6): 44–51.
51. *Зиц С.В., Скворцова И.М.* Влияние эналаприла на гемодинамику и ремоделирование миокарда у пожилых больных постинфарктным кардиосклерозом и артериальной гипертонией. *Кардиология* 2001; 1: 39–41.
52. *Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю.* Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: Медиа Медика, 2000. 266 с.
53. *Мареев В.Ю.* Разгрузочная терапия у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Cons. med.* 2000; 11: 477–484.
54. *Новикова Н.А., Сулимов В.А.* Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении больных, перенесших инфаркт миокарда с зубцом Q. *Рос. мед. журн.* 2003; 1: 18–19.
55. *Bonarjee V.V., Omland T., Nilsen D.W. et al.* Left ventricular volumes; ejection fraction, and plasma proatrial natriuretic factor (1–98) after withdrawal of enalapril treatment initiated early after myocardial infarction. CONSENSUS II Multi-Echo Study Group. *Br. Heart J.* 1995; 6 (73): 506–510.

56. Hall A.S., Murray G.D., Ball S.G. Follow up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction. AIRE Extension (AIREX) Study. *Lancet* 1997; 349 (9064): 1493–1497.

57. Kingma J.N., van Gilst W.H., Peels K.H. et al. Acute intervention with captopril during thrombolysis in patients with first anterior myocardial infarction. Results from the Captopril and Thrombolysis Study (CATS). *Eur. Heart J.* 1994; 15 (5): 898–907.

58. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.

59. Карнов Ю.А. Профилактические эффекты ингибиторов АПФ при стабильной ИБС доказаны: практическое значение результатов исследования EUROPA. *Сердце* 2003; 2, 6: 308–311.

60. Weber K.T. Aldosterone in congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1689–1697.

61. Шляхто Е.В. Нейрогуморальные модуляторы в лечении хронической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность* 2001; 2, 1: 134–141.

62. Tsutamoto T., Wada A., Maeda K. et al. Spironolactone inhibits the transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 838–844.

63. Zannad F., Dousset B., Alla F. Treatment of congestive heart failure: interfering the aldosterone-cardiac extracellular matrix relationship. *Hypertension* 2001; 38 (5): 1227–32.

64. Hayashi M., Tsumamoto T., Waola A. et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107 (20): 2525–2527.

65. Дядык А.И., Багрий А.Э., Самойлова и др. Влияние различных доз верошпирона на постинфарктное ремоделирование левого желудочка. *Укр. мед. часопис* 2003; 2 (34): 79–83.

66. Weber K.T. Aldosterone and spironolactone in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 753–755.

67. Tsutamoto T., Wada A., Maeda K., et al. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *JACC* 2001; 37, 5: 1228–1233.

68. RALES-004 Study Group. *N. Eng. J. Med.* 1999; 353: 754–761.

69. The RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (The Randomized Aldosterone Evaluation Study [RALES]). *Am. J. Cardiol.* 1996; 78: 902–907.

70. Трифонов И.Р. Эффективность блокатора рецепторов к альдостерону эплеренона у больных с острым инфарктом миокарда с признаками сердечной недостаточности: результаты исследования EPHEBUS. *Кардиология* 2003; 6: 71–72.

71. Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *NEJM* 2003; 348, 14: 1309–1321.

72. Мареев В.Ю. Реально ли заменить ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в качестве основного средства лечения хронической сердечной недостаточности? *Кардиология* 2002; 12: 4–12.

73. Мареев В.Ю., Скворцов А.А., Челмакина С.М. и др. Способны ли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента эффективно контролировать активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при длительном лечении хронической сердечной недостаточности? *Кардиология* 1999; 2: 27–34.

НЕЙРОМОДУЛЮЮЧА ТЕРАПІЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ ПОСТІНФАРКТНОМУ КАРДІОСКЛЕРОЗІ

П.Г. Кравчун, Л.А. Лапшина

Викладено сучасні аспекти лікування хронічної серцевої недостатності у хворих, що перенесли інфаркт міокарда. Результатами клінічних і багатоцентрових рандомізованих досліджень обґрунтована необхідність використання β-адреноблокаторів, інгібіторів АПФ, антагоністів альдостерону для попередження постінфарктного ремоделювання і прогресування серцевої недостатності. Представлені докази доцільності комбінованої нейромоделюючої терапії, що включає одночасне призначення інгібіторів АПФ, β-адреноблокаторів, антагоністів альдостерону.

Ключові слова: постінфарктний кардіосклероз, інгібітори АПФ, β-адреноблокатори, антагоністи альдостерону.

NEUROMODELING THERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE DUE TO POSTINFARCTIONAL CARDIOSCLEROSIS

P.G. Kravchun, L.A. Lapshina

The aspects of the chronic heart failure treatment in patients with myocardial infarction have been reviewed. Results of clinical, manycentral randomized investigation proved the necessity of usage β-adrenoblockers, ACE inhibitors, aldosterone antagonists for prevention of postinfarctional remodeling and heart failure progress. The necessity of combined neuromodeling therapy that includes simultaneous prescription of ACE inhibitors, β-adrenoblockers, aldosterone antagonists.

Key words: postinfarctional cardiosclerosis, ACE inhibitors, β-adrenoblockers, aldosterone antagonists.

Поступила 01.07.04

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

В.Д. Бабаджан, П.Г. Кравчун, Ю.Г. Горб, О.В. Ломакина

Харьковский государственный медицинский университет

Установлено, что метаболическая матрица концентрической гипертрофии левого желудочка сердца образована метаболической осью, состоящей из АПФ, химазы, ангиотензина II, протеинкиназы С, Ca^{2+} -АТФазы и цГМФ, в одинаковой мере контролирующей массу миокарда левого желудочка и его геометрические особенности. Метаболическая матрица эксцентрической гипертрофии левого желудочка имеет две метаболические оси, одна из которых состоит из АПФ, ангиотензина, α_2 -МГ и контролирует массу миокарда левого желудочка, другая – из брадикинина, Na^+ , K^+ -АТФазы, внутриклеточного кальция и контролирует геометрию левого желудочка, что приводит к дисбалансу динамики его массы и структурных параметров.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ангиотензин II, внутриклеточный кальций.

Гипертрофия левого желудочка и его ремоделирование являются наиболее часто встречаемыми структурными изменениями сердца у больных гипертонической болезнью (ГБ). Актуальность изучения механизмов гипертрофии левого желудочка при ГБ обусловлена тем, что ГБ является фактором риска развития нарушений ритма, инфаркта миокарда, внезапной смерти [1–4], основной возникновения и прогрессирования хронической сердечной недостаточности [5–8].

В последние годы были уточнены особенности анатомических изменений сердца, наблюдаемых при ГБ [9]. Было показано, что анатомические изменения левого желудочка при ГБ не всегда сопровождаются нарастанием массы миокарда. У многих больных происходит изменение геометрии левого желудочка – уменьшение размеров его полости при нормальной массе миокарда. В связи с этим был введен термин «ремоделирование миокарда», более широко отражающий особенности формирования гипертонического сердца, чем понятие «гипертрофия левого желудочка» (ГЛЖ) [8, 9], а ГЛЖ рассматривается как одно из основных, наиболее часто встречаемых проявлений ремоделирования сердца, возникающих у больных ГБ [10].

Авторы [9] выделили четыре типа ремоделирования левого желудочка при ГБ: концентрическая и эксцентрическая гипертрофия, концентрическое ремоделирование и вариант с нормальной геометрией левого желудочка. Эта классификация основана на определении индекса массы миокарда левого же-

лудочка (иММЛЖ) и относительной толщины миокарда (ОТМ) этого желудочка. При нормальной геометрии ЛЖ иММЛЖ < 150 г и ОТМ < 0,45; при концентрическом ремоделировании ЛЖ иММЛЖ < 150 г и ОТМ > 0,45; при эксцентрической ГЛЖ иММЛЖ > 150 г и ОТМ < 0,45; при концентрической ГЛЖ иММЛЖ > 150 г и ОТМ > 0,45.

Характер ремоделирования миокарда у больных ГБ может зависеть не только от тяжести АГ, длительности заболевания, но и от состояния гуморальных и клеточных механизмов регуляции. В связи с этим целью исследования явилось изучение особенностей гуморальной активации и показателей внутриклеточной трансдукции при различных вариантах ремоделирования и ГЛЖ сердца у больных ГБ.

Материал и методы. В исследование включены 256 больных ГБ. Из них мягкая АГ наблюдалась у 45 чел., умеренная – у 73 и тяжелая – у 138. Группу контроля составили 26 практически здоровых лиц.

Назначению лекарственных препаратов больным с мягкой и умеренной АГ на амбулаторном этапе предшествовал 7-дневный период плацебо. Кратковременные подъемы АД, наблюдаемые в этот период у некоторых больных, купировались приемом комбинированных антигипертензивных препаратов (адельфан, кристепин, бринердин, синепрес). Больным с тяжелой АГ течение 7 дней перед поступлением в клинику дозы антигипертензивных препаратов снижали до минимально допустимых, в некоторых случаях их

полностью отменяли. Значительные повышения уровня АД, наблюдаемые в этот период у некоторых больных, купировались дополнительным приемом комбинированных антигипертензивных препаратов (адельфан, кристепин, бринердин, синепрес). В первые сутки после поступления в клинику в базальных условиях больным определяли гемодинамические и гуморальные показатели.

Показатели центральной гемодинамики и внутрисердечной кинетики изучали методом двухмерной эхокардиографии [11] на ультразвуковом аппарате Aloka SSD-240 (Япония). Массу миокарда левого желудочка сердца (ММЛЖ) определяли по формуле

$$\text{ММЛЖ} = \left[\frac{7,0}{2,4 + (\text{КДР} + 2\text{ТЗСД})} \times (\text{КДР} + 2\text{ТЗСД})^3 - \frac{7,0}{(2,4 + \text{КДР})} \times \text{КДР}^3 \right] \times 1,5, z,$$

где КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ; ТЗСД – толщина задней стенки левого желудочка сердца в диастолу.

ОТМ определяли по формуле

$$\text{ОТМ} = \frac{\text{ТМЖП} + \text{ТЗС}}{\text{КДР}},$$

где ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки сердца в диастолу [12].

Типы структурно-геометрических изменений ЛЖ определяли по соотношению иММЛЖ и ОТМ по классификации А. Гапау (1992 г.). Конечно-систолический, конечно-диастолический и ударный объемы и ММЛЖ индексировали к поверхности тела.

Эндотелин-1, циклический аденозин-монофосфат, циклический гуанозин-монофосфат, химазу, α_1 -ингибитор протеиназ, α_2 -макроглобулин, ангиотензин II определяли иммуноферментным методом; активность протеинкиназы С, ренина, ангиотензинпревращающего фермента, брадикинина – радиоиммунным методом; показатели рецепторзависимого транспорта кальция – спектрофлюориметрическим методом; соотношение белков цитоскелета в акриламидном геле – с помощью электрофореза; активность каликреина, Ca^{2+} - и Na^+ , K^+ -АТФазы, эндогенного дигиталисоподобного фактора – спектрофотометрическим методом.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с вычислением средней величины М, среднеквадратичного отклонения σ средней ошибки средней величины m , значения достоверности p и критерия достоверности t [13]. Различия признавали достоверными при значении вероятности больше или равном 95 % ($p < 0,05$) [14].

Системный анализ совокупностей изучаемых признаков проводили методом корреля-

ционных структур [15, 16]. Сущность метода заключается в том, что сравниваемые корреляционные структуры оценивались по трем количественным показателям. Для определения степени жесткости корреляционных структур был введен критерий – средний корреляционный коэффициент (СКК) структуры, определяемый как среднеарифметическая величина всех значимых корреляционных коэффициентов данной структуры. Вторым показателем характеризует степень лабильности (синхронизации) связей признаков структуры и назван коэффициентом лабильности (КЛ). Его определяли по формуле

$$\text{КЛ} = \frac{n}{N(N-1)} \times 100\%,$$

где n – сумма связей, образованных каждым элементом структуры; N – количество признаков структуры.

С помощью третьего признака оценивается качественное различие сравниваемых корреляционных структур, ибо при одинаковой жесткости и интегрированности структуры могут отличаться друг от друга характером корреляционных связей. Различие можно учитывать с помощью показателя корреляционного различия (ПКР):

$$\text{ПКР} = \frac{H}{H+C} \times 100\%,$$

где C – сумма совпадающих связей сравниваемых структур, H – сумма несовпадающих связей.

Результаты и их обсуждение. Для больных ГБ были характерны структурные изменения миокарда, проявляющиеся не только развитием ГЛЖ, но и изменением геометрии его миокарда. Особенности показателей структурно-функционального состояния левого желудочка в зависимости от типа его ремоделирования у больных ГБ представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, при АГ происходят существенные изменения большинства гемодинамических параметров, характеризующих функциональное состояние левого желудочка.

Нормальная геометрия левого желудочка наблюдалась у больных с мягкой и умеренной АГ и не обнаружена у больных с тяжелой АГ. По сравнению с контролем у больных с нормальной геометрией левого желудочка незначительно, но достоверно ($p < 0,005$) увеличивались ТЗС ЛЖ и ТМЖП, иММЛЖ и ОТМ.

Концентрическое ремоделирование левого желудочка наблюдалось у больных с мягкой и умеренной АГ и не обнаружено у больных с тяжелой АГ. По сравнению с контролем больные с концентрическим ремоделированием левого желудочка характеризовались незначительным, но достоверным

Таблица 1. Значения показателей структурно-функционального состояния левого желудочка при различных типах его гипертрофии у больных гипертонической болезнью ($M \pm t$)

Показатель	Контроль (n=26)	Нормальная геометрия ЛЖ (n=23)	Концентрическое ремоделирование ЛЖ (n=35)	Концентрическая ГЛЖ (n=109)	Эксцентрическая ГЛЖ (n=89)
иКСР, см/м ²	1,75±0,03	1,79±0,02	1,72±0,02	1,89±0,02 [#]	1,97±0,03 [#]
иКДР, см/м ²	2,76±0,04	2,80±0,02	2,65±0,04 [#]	2,98±0,03 [#]	3,15±0,03 [#]
Δt, с	0,20±0,01	0,26±0,01*	0,26±0,01	0,27±0,01 [#]	0,27±0,01 [#]
ТЗС, см	0,88±0,01	1,12±0,01*	1,24±0,01 [#]	1,32±0,01 [#]	1,18±0,01 [#]
ТМЖП, см	0,84±0,01	1,06±0,01*	1,15±0,01 [#]	1,19±0,01 [#]	1,15±0,02
иКДО, мл/м ²	65,50±1,27	73,28±0,82*	66,20±1,32 [#]	80,85±1,13 [#]	89,40±1,53 [#]
иКСО, мл/м ²	22,15±0,52	25,48±0,30*	23,74±0,59	27,75±0,42 [#]	29,98±0,86 [#]
иУО, мл/м ²	43,35±1,32	47,80±0,56*	42,48±1,15 [#]	53,10±0,92 [#]	59,42±1,10 [#]
иМО, мл/мин/м ²	3289,8±120,67	3910,1±69,56*	3350,3±132,01 [#]	4401,7±114,72 [#]	5015,8±130,03 [#]
ΔS, %	36,57±0,75	36,20±0,17	35,17±0,61	36,48±0,34	37,45±0,47
V _{ср} , с ⁻¹	1,85±0,04	1,40±0,01*	1,38±0,03	1,36±0,01	1,40±0,02
ФВ, %	65,90±0,95	65,27±0,21	63,99±0,82	65,54±0,43	66,55±0,63
иММЛЖ, г/м ²	94,95±1,85	127,98±1,74*	134,71±2,08*	160,78±2,02 [#]	155,82±2,59 [#]
ОТМ	0,35±0,01	0,42±0,01*	0,47±0,01 [#]	0,47±0,01*	0,41±0,01 [#]

Примечание. Здесь и в табл. 2 $p < 0,005$; * различия достоверны в сравнении с контролем и [#] между группами.

($p < 0,005$) увеличением ТЗС ЛЖ и ТМЖП, иММЛЖ и ОТМ. Для больных ГБ с концентрическим ремоделированием левого желудочка по сравнению с нормальной его геометрией было характерно дальнейшее ($p < 0,005$) увеличение индексированных КДО, УО, МО, ТЗС ЛЖ и ТМЖП, ОТМ. В то же время различий в таких показателях, как иКСО и иММЛЖ, не выявлено.

Концентрическая ГЛЖ обнаружена в группах больных с мягкой, умеренной и тяжелой АГ и характеризовалась по сравнению с контролем ($p < 0,005$) увеличением ТЗС ЛЖ, ТМЖП, индексированных КДО, УО, ММЛЖ и ОТМ. Для больных с умеренной АГ по сравнению с мягкой АГ, кроме указанных показателей, было характерно увеличение иМО, а для больных с тяжелой АГ по сравнению с умеренной – увеличение иКСО. Неизменной в сравниваемых группах оказалась фракция выброса (ФВ). Для больных ГБ с концентрической ГЛЖ по сравнению с контролем и концентрическим ремоделированием левого желудочка было характерно ($p < 0,005$) увеличение ТЗС ЛЖ, ТМЖП, индексированных КСО, КДО, УО, МО и ММЛЖ. В то же время различия в ОТМ наблюдались по сравнению с контролем и не наблюдались по сравнению с концентрическим ремоделированием левого желудочка.

Эксцентрическая ГЛЖ обнаружена в группах больных с умеренной и тяжелой АГ

и характеризовалась увеличением ТЗС ЛЖ, ТМЖП, индексированных КСО, КДО, УО и МО, ФВ, ММЛЖ и ОТМ по сравнению с контролем ($p < 0,005$). Для больных с тяжелой АГ по сравнению с умеренной АГ было характерно увеличение иУО и ФВ ЛЖ. Для больных ГБ с эксцентрической ГЛЖ по сравнению с концентрической были характерны ($p < 0,005$) различия по таким показателям, как ОТМ, ТМЖП и ТЗС ЛЖ.

У обследованных больных ГБ частота встречаемости типов ГЛЖ распределилась следующим образом: 9 % – больные с нормальной геометрией ЛЖ, 13 % – с концентрическим ремоделированием ЛЖ, 43 % – с концентрической ГЛЖ и 35 % – с эксцентрической ГЛЖ. Частота выявления ГЛЖ зависела от степени тяжести АГ и составила: при мягкой АГ – 44 %, при умеренной – 55 %, при тяжелой – 100 %, что соответствует данным [8, 10]. При мягкой АГ преобладали больные с концентрической ГЛЖ (44 %) и концентрическим ремоделированием ЛЖ (32 %). Больные с нормальной геометрией ЛЖ составили всего 24 %. Эксцентрическую гипертрофию не имел ни один больной мягкой АГ. При умеренной АГ также преобладали больные с концентрической ГЛЖ, хотя их доля снизилась до 33 %, и с концентрическим ремоделированием ЛЖ (29 %). Уменьшилось число больных с нор-

мальной геометрией ЛЖ до 16 %. У 22 % больных с умеренной АГ обнаружена эксцентрическая ГЛЖ. При тяжелой АГ более чем у половины больных наблюдалась эксцентрическая ГЛЖ (53 %) и у 47 % – концентрическая. Больных с нормальной геометрией и концентрическим ремоделированием ЛЖ при тяжелой АГ не обнаружено.

Таким образом, характер ремоделирования ЛЖ во многом определяется тяжестью АГ: при мягкой и умеренной преобладали больные с концентрической гипертрофией и концентрическим ремоделированием ЛЖ, а при тяжелой – с эксцентрической ГЛЖ.

Данные о распространении вариантов ремоделирования у больных ГБ в зависимости от тяжести АГ свидетельствуют о том, что процессы ремоделирования левого желудочка определяются не только уровнем АД, но и особенностями соотношений гуморальных, мембранных и гемодинамических факторов, вовлеченных в патогенез АГ. Для подтверждения этого был выполнен анализ связи ме-

жду степенью ГЛЖ и отклонением от нормы всего комплекса значений гуморальных факторов с использованием t-критерия. Установлено, что очень высокие средние значения t-критерия характерны для больных с эксцентрическим (t=14,4) и концентрическим (t=13,9) типом ГЛЖ. Более низкие цифры t-критерия отмечались при нормальной геометрии ЛЖ (t=8,3) и концентрическом ремоделировании ЛЖ (t=6,5). Полученные данные указывают на то, что эксцентрическая и концентрическая ГЛЖ являются следствием более выраженных гуморальных нарушений в организме больных.

Определение степени различий гуморальных показателей у больных АГ с нормальной геометрией ЛЖ показало, что очень выраженные нарушения имели место для 12 показателей (57,1 % от всего числа параметров). В порядке иерархии ими были стим. конц. Са²⁺ в кл., прирост Са²⁺ в кл., баз. конц. Са²⁺ в кл., α₂-МГ, ЭДФ; ПК-С, α₁-ИП; актин, ангиотензин II, цГМФ, химаза и АПФ (табл. 2).

Таблица 2. Значения гуморальных показателей при различных типах гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью, (M±m)

Показатель	Контроль (n=26)	Нормальная геометрия ЛЖ (n=24)	Концентрическое ремоделирование ЛЖ (n=18)	Концентрическая ГЛЖ (n=39)	Эксцентрическая ГЛЖ (n=36)
Ренин, нг/(мл·ч)	2,18±0,14	2,70±0,28	2,68±0,27	2,19±0,16	2,62±0,20
АПФ, ЕД/мл	25,33±0,57	59,30±5,00*	54,88±3,13*	65,03±2,59 [#]	67,59±2,90 [#]
Ангиотензин II, нмоль/л	13,53±1,04	34,14±2,26*	26,49±2,38*	42,42±1,46 [#]	41,09±1,68 [#]
Химаза, %	4,13±0,39	10,61±0,42*	8,60±0,52*	11,52±0,49 [#]	10,48±0,38*
α ₁ -ИП, г/(л·ч)	7,28±0,11	8,56±0,08*	8,78±0,10*	8,63±0,04*	8,77±0,05*
α ₂ -МГ, г/(л·ч)	2,73±0,12	1,07±0,03*	0,95±0,02*	0,77±0,02 [#]	0,89±0,02 [#]
Эндотелин, пг/мл	3,89±0,26	5,56±0,37*	5,48±0,33*	6,95±0,24 [#]	6,52±0,47*
Каликреин, ЕД/мл	40,06±1,67	55,92±1,44*	58,36±1,32*	53,94±1,16 [#]	56,71±2,07*
Брадикинин, нмоль/л	5,86±0,27	4,61±0,19*	4,57±0,17*	3,89±0,16 [#]	4,13±0,17*
Na ⁺ , K ⁺ -АТФаза, нМ Рн-мг белка/мин	14,82±0,08	13,74±0,21*	14,02±0,27*	12,81±0,12*	12,89±0,10*
ЭДФ, нмоль/л	25,73±0,28	65,01±2,87*	55,62±2,46**	76,94±2,10*	75,82±1,86*
Са ²⁺ -АТФаза, нМ Рн-мг белка/мин	25,75±0,24	23,13±0,26*	23,74±0,31*	22,27±0,19 [#]	22,56±0,19*
Баз. конц. Са ²⁺ в кл., нМ/л	83,25±0,58	118,48±1,78*	111,97±2,33*	123,74±1,26 [#]	123,78±1,27 [#]
Ст. конц. Са ²⁺ в кл., нМ/л	132,04±0,81	207,61±3,54*	198,98±4,73*	216,80±2,08 [#]	220,81±1,73*
Прирост Са ²⁺ в кл., нМ/л	48,79±0,58	89,13±2,00*	87,01±2,89*	93,06±1,45*	97,03±1,25 [#]
ПК-С, пкМоль ³² Р/мг белка/мин	1,24±0,00	1,58±0,03*	1,51±0,03*	1,71±0,02 [#]	1,71±0,02 [#]
Спектрин, %	28,55±0,14	28,56±0,12	28,69±0,13	28,64±0,07	28,83±0,08
Актин, %	12,47±0,10	15,00±0,27*	14,73±0,29*	16,27±0,21 [#]	15,90±0,19*
БП55, %	0	0	0	0,84±0,13	0,44±0,12

В кластер с выраженными отклонениями от контроля вошли 5 признаков – калликреин, цГМФ; Na^+ - K^+ -АТФаза; брадикинин и эндотелин. Незначительные нарушения отмечены для цАМФ, а уровень ренина, спектрин и белок полосы 55 находились в пределах норматива. У больных с концентрическим ремоделированием ЛЖ для 12 параметров установлено очень выраженное отклонение их значений от норматива. В порядке иерархии ими были α_2 -МГ, стим. конц. Ca^{2+} в кл., прирост Ca^{2+} в кл., ЭДФ; баз. конц. Ca^{2+} в кл., α_1 -ИП, АПФ, ПК-С и актин (табл. 2). Выраженные нарушения отмечены для калликреина, цГМФ, Ca^{2+} -АТФазы, ангиотензина II, брадикинина и химазы. Умеренные отклонения от норматива выявлены для двух показателей: эндотелина и Na^+ , K^+ -АТФазы, незначительные – для цАМФ и отсутствие нарушений – для ренина, спектрина и белка полосы 55.

У больных с концентрической ГЛЖ очень выраженные отклонения от норматива имели место среди 90,5 % признаков. В порядке иерархии они следуют в таком порядке: стим. конц. Ca^{2+} в кл., баз. конц. Ca^{2+} в кл., прирост Ca^{2+} в кл., ЭДФ, ПК-С, актин, α_2 -МГ; АПФ; Na^+ , K^+ -АТФаза, цАМФ, α_1 -ИП, Ca^{2+} -АТФаза, цГМФ, химаза, ангиотензин II, эндотелин, белок полосы 55, брадикинин (табл. 2). Выраженные отклонения отмечены лишь по одному признаку – калликреин, а уровни спектрина и ренина находились в пределах нормы.

У больных с эксцентрической ГЛЖ очень выраженные отклонения от норматива имели 15 признаков, что составило 71,4 % от всего числа показателей: стим. конц. Ca^{2+} в кл., прирост Ca^{2+} в кл., баз. конц. Ca^{2+} в кл., ЭДФ, ПК-С, α_2 -МГ, актин, ангиотензин II, Na^+ , K^+ -АТФаза, АПФ, α_1 -ИП, Ca^{2+} -АТФаза, химаза, цГМФ и калликреин (табл. 2).

Выраженные отклонения от норматива имели четыре признака – цАМФ, брадикинин, эндотелин, белок полосы 55. Следовательно, очень выраженное или выраженное отклонение в уровнях отмечено для 90,5 % показателей. Лишь уровни двух параметров – ренина и спектрина соответствовали контролю.

Полученные данные указывают на то, что концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ больных ГБ по сравнению с пациентами с нормальной геометрией ЛЖ и его концентрическим ремоделированием являются следствием более выраженной гуморальной активации АГ и свидетельствуют о возможной связи между тяжестью АГ и формированием определенных типов ГЛЖ.

На основе корреляций между гемодинамическими и гуморальными параметрами и гуморальных показателей между собой установили следующее.

Ангиотензин II и эндотелин осуществляют эффект через одну и ту же систему внутриклеточной трансдукции – протеинкиназу С, однако их результирующий эффект на ММЛЖ различен. Ангиотензин II оказывает стимулирующее влияние на ММЛЖ через протеинкиназу С ($r=0,59$) и другие системы ($r=0,45$). Эндотелин, с одной стороны, потенцирует увеличение ММЛЖ, активируя протеинкиназу С, а с другой – замедляет ее развитие через отрицательные корреляции с Na^+ , K^+ -АТФазой ($r=-0,34$) и цГМФ ($r=-0,45$), причем отрицательные корреляции являются более сильными, обеспечивая в целом негативную корреляционную связь между эндотелином и ММЛЖ. В то же время низкая активность Na^+ , K^+ - ($r=-0,49$) и Ca^{2+} -АТФаз ($r=-0,30$) и, наоборот, увеличенное содержание актина ($r=0,87$) и собственно протеинкиназы С в клетках ($r=0,81$) способствуют увеличению ММЛЖ. Два гуморальных фактора, имеющих противоположное на сосудистый тонус влияние (цГМФ способствует вазорелаксации, а ЭДФ – вазоконстрикции), препятствуют ГЛЖ, имея отрицательные коэффициенты корреляции с ММЛЖ: цГМФ – $r=-0,47$, а ЭДФ – $r=-0,66$.

Ранговая корреляция иерархических структур степени отклонений гуморальных показателей от контроля при различной геометрии ЛЖ свидетельствует о том, что между всеми структурами существует очень тесная ($r=0,79-0,94$; $p<0,05$) прямая связь. Такая тесная связь указывает на то, что ГЛЖ формируется на единой метаболической, характерной для АГ, основе. При этом для формирования вариантов ГЛЖ большую роль играет степень метаболических нарушений, а не их структурный профиль.

Проведенный системный анализ интеркорреляций гуморальных показателей с помощью показателя корреляционного различия позволил оценить степень различий структур.

Установлено, что по сравнению с контролем в группах с разной геометрией левого желудочка и при ГЛЖ возникают специфические (на 88–90 % отличные) корреляционные взаимоотношения гуморальных и мембранных показателей. В то же время корреляционные различия между группами больных АГ составляют в среднем 50 % (42–61 %). Это означает, что характер взаимодействий между гуморальными показателями в группах больных ГБ на 50 % различается и на 50 % совпадает.

Проведенный системный анализ позволил впервые установить, что метаболическая матрица формирования ГЛЖ на половину сформирована из неспецифических

взаимодействий и на половину из специфических взаимодействий между гуморальными факторами, характерных только для данного типа геометрии левого желудочка или вида ГЛЖ. Неспецифическая часть патогенетической матрицы ГЛЖ представляет собой метаболический фон, характерный для патогенеза АГ, в рамках которого возникают специфические варианты ГЛЖ.

Для выделения из общей структуры гуморальных связей специфических детерминант ГЛЖ было выделено по одному гуморальному показателю, выявившему наиболее сильную связь с иММЛЖ и ОТМ.

Нормальную геометрию левого желудочка формируют две метаболические оси. Главное метаболическое воздействие на иММЛЖ следует по оси протеинкиназа С → стим. конц. Ca^{2+} в кл. → Na^+, K^+ -АТФаза. Значения ОТМ формирует ось ЭДФ → актин → цАМФ. При этом ведущее место в формировании нормальной геометрии ГЛЖ принадлежит состоянию электролитного обмена клеток миокарда и активности цАМФ. Такая интеграция элементов функциональной системы дает ей возможность на одном уровне поддерживать значение как иММЛЖ, так и ОТМ, а именно иММЛЖ < 150 г и ОТМ < 0,45.

Концентрическое ремоделирование ЛЖ формируют также две метаболические оси: иММЛЖ находится под контролем эндотелина, цГМФ и ЭДФ, а значения ОТМ определяют уровни актина, активность Ca^{2+} -АТФазы и химазы. Главным фактором влияния на иММЛЖ является эндотелин, а на ОТМ – актин. При концентрическом ремоделировании нет единой метаболической структуры, контролирующей в одинаковой мере значения иММЛЖ и ОТМ. Оси иММЛЖ и ОТМ существуют практически отдельно друг от друга.

При концентрической ГЛЖ выявлена одна ось метаболического обеспечения, состоящая в порядке иерархии из цГМФ, протеинкиназы С, ангиотензина II, АПФ, Ca^{2+} -АТФазы и химазы. Примечательно то, что в структуру вошли показатели, относящиеся к активации РАС, причем активны как АПФ-зависимые, так и химазозависимые ее звенья и факторы, осуществляющие внутриклеточную трансдукцию эффектов ангиотензина. Кроме того, для концентрической ГЛЖ характерны снижение активности Ca^{2+} -АТФазы и дефицит цГМФ. Такая метаболическая организация дает ей возможность в одинаковой мере влиять на иММЛЖ и ОТМ, вследствие чего при этом варианте ГЛЖ отмечаются однонаправленные изменения: иММЛЖ > 150, а ОТМ > 0,45.

При эксцентрической ГЛЖ возникает специфическая, отличная от концентрического

ремоделирования и концентрической ГЛЖ, структура взаимосвязей гуморальных факторов. Так, ось иММЛЖ формируют уровни ангиотензина, АПФ и α_2 -МГ, а ось ОТМ – Са-стим., брадикинина и Na^+, K^+ -АТФазы. Как и в случае концентрического ремоделирования, при эксцентрической ГЛЖ выявляется разобщенность метаболических осей, то есть их автономность, что, по-видимому, и приводит к несогласованному конечному результату, характерному для этого варианта ГЛЖ – иММЛЖ > 150 г, а ОТМ < 0,45. Ведущим фактором контроля иММЛЖ при эксцентрической ГЛЖ явился ангиотензин II, вырабатываемый преимущественно АПФ-зависимым путем, а контроля ОТМ – стимуляция рецепторзависимого транспорта внутриклеточного кальция.

Таким образом, проведенный системный анализ позволил выявить гуморальные закономерности формирования типов ГЛЖ у больных АГ.

Патогенетический паттерн вариантов ГЛЖ, во-первых, имеет специфическую структуру взаимодействия гуморальных факторов, во-вторых, синхронность иММЛЖ и ОТМ (оба показателя соответственно < 150 г и < 0,45 или, наоборот, > 150 г и > 0,45) обеспечивается сходной структурной организацией корреляций между гуморальными и мембраноклеточными признаками. Асинхронность нарушений иММЛЖ и ОТМ (концентрическое ремоделирование и эксцентрическая ГЛЖ) обеспечивается независимыми друг от друга структурными образованиями интеркорреляций.

Выводы

1. Гуморальная активация, наблюдаемая при гипертонической болезни, является основой для формирования метаболической матрицы развития гипертрофии левого желудочка сердца, состоящей как из специфических взаимодействий, метаболического фона, характерного для патогенеза АГ, так и из специфических взаимодействий между гуморальными факторами, метаболических осей, характерных только для данного типа геометрии левого желудочка.

2. Метаболическая матрица концентрической гипертрофии левого желудочка образована метаболической осью, состоящей из АПФ, химазы, ангиотензина II, протеинкиназы С, Ca^{2+} -АТФазы и цГМФ, в одинаковой мере контролирующей массу миокарда левого желудочка и его геометрические особенности, вследствие чего отмечаются их однонаправленные изменения (оба показателя соответственно < 150 г и < 0,45 и > 150 г и > 0,45).

3. Метаболическая матрица эксцентрической гипертрофии левого желудочка образо-

вана двома метаболічними осями, одна із яких складається з АПФ, ангіотензину, α_2 -МГ і контролює масу міокарда лівого шлуночка, а друга – з брадикиніну, Na^+ , K^+ -АТФази, внутрішньоклітинного кальцію і контролює геометрію лівого шлуночка, що призводить до розгладованості динаміки його маси міокарда і структурних параметрів.

4. Тип ремоделювання лівого шлуночка визначається тяжкістю гіпертонічної хвороби: при м'якій і помірній артеріальній гіпертонії переважають більшість з концентричної гіпертрофією і концентричним ремоделюванням лівого шлуночка, а при важкій – з ексцентричною гіпертрофією.

Список літератури

1. Kannel W.B. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. Eur. Heart J. 1992; 13: Suppl D: 82–88.
2. Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. Ann. Intern. Med. 1991; 114: 345–351.
3. Levy D., Murabito J.M., Anderson I.M. Echocardiographic left ventricular hypertrophy-clinical characteristics – the Framingham Heart Study. CBN Exp. Hypertens 1992; 14: 85–97.
4. McLenachan J.M., Esther M., Morris K. Ventricular arrhythmia in patients with left ventricular hypertrophy. N. Engl. J. Med. 1987; 317: 787–792.
5. Cohn J.N. Structural basis of heart failure: ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. Circulation 1995; 91: 2504–2507.
6. Galderisi M., Petrocelli A., Alfeni A. Impact of ambulatory blood pressure on left ventricular diastolic dysfunction in uncomplicated systemic hypertension. Amer. J. Cardiology 1996; 77: 597–601.
7. Maisch B. Ventricular remodeling II. Cardiology 1996; 87 (Suppl. 1): 2–10.
8. Verdecchia P., Scirillaci G. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. J. Amer. Coll. Cardiology 1995; 25: 871–878.
9. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J. Amer. Coll. Cardiology 1992; 19: 1550–1558.
10. Pearson A.P., Pasiercki T., Labovits A.J. Left ventricular hypertrophy, diagnosis, prognosis, management. Am. Heart J. 1991; 121: 148–157.
11. Мухарлямов Н.М. Клиническая ультразвуковая диагностика. Т. 1. М.: Медицина, 1987. 327 с.
12. Шляхто Е.В., Конрали А.О., Захаров А.В., Рудоманов О.Г. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1999; 2: 49–55.
13. Бейли Н. Статистические методы в биологии. М.: Мир, 1963. 316 с.
14. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавание патологических процессов. Л.: Медицина, 1978. 294 с.
15. Генкин А.А., Гублер Е.В. Применение последовательного статистического анализа для дифференциальной диагностики и использование этого метода для различения двух форм ожоговой болезни. Применение математических методов в биологии. Л.: Изд-во ЛГУ, 1964; 1: 174–176.
16. Зосимов А.Н., Голик В.Д. Системный анализ в медицине. Харьков: Торнадо, 2000. 78 с.

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ГУМОРАЛЬНИХ МЕХАНІЗМІВ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ТА ГІПЕРТРОФІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

В.Д. Бабаджан, П.Г. Кравчун, Ю.Г. Горб, О.В. Ломакіна

Встановлено, що метаболічна матриця концентричної гіпертрофії лівого шлуночка серця має одну метаболічну вісь, що складається з ангіотензинперетворюючого ферменту, хімази, ангіотензину II, протеїнкінази C, Ca^{2+} -АТФази, цГМФ і в однаковій мірі контролює масу міокарда лівого шлуночка і його геометричні особливості. Метаболічна матриця ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка має дві метаболічні вісі, одна з яких складається з ангіотензинперетворюючого ферменту, ангіотензину, α_2 -макроглобуліну та контролює масу міокарда лівого шлуночка, а друга – з брадикиніну, Na^+ , K^+ -АТФази, внутрішньоклітинного кальцію та контролює геометрію лівого шлуночка, що призводить до дисбалансу динаміки його маси та структурних параметрів.

Ключові слова: артеріальна гіпертонія, ангіотензин II, внутрішньоклітинний кальцій.

SOME FEATURES OF HUMORAL MECHANISMS LEFT VENTRICLE REMODELLING AND HYPERTROPHY IN ARTERIAL HYPERTENSION

V.D. Babadzhan, P.G. Kravchun, J.G. Gorb, O.V. Lomakina

It was established, that the metabolic template of the left ventricle concentric hypertrophy has one metabolic axis which will consist from ACE, hymase, angiotensin II, protein kinase C, Ca^{2+} -ATPase, cGMP and equally monitors of left ventricle myocardial mass and its geometrical features. The metabolic template left ventricle eccentric hypertrophy has two metabolic axes, one of which will consist from ACE, angiotensin, α_2 -macroglobulin and monitors of left ventricle myocardial mass and another – from a bradykinin, Na^+ , K^+ -ATPase, contents of intracellular calcium and monitors geometry that results in a disbalance of changes of mass and structural parameters of the left ventricle.

Key words: arterial hypertension, angiotensin II, intracellular calcium.

Поступила 02.04.04

МОДЕЛЬ И МЕТОДЫ РЕАЛИЗАЦИИ НАЦИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

С.Н. Коваль, П.Г. Кравчун, Л.В. Масляева, М.Г. Смолкин

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

На основании изучения эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии и ее осложнениям в Харьковской области предложена система организационно-методических мероприятий по выполнению Национальной программы профилактики и лечения заболевания на региональном уровне.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, организационно-методические мероприятия, Харьковская область.

Распространенность артериальной гипертензии (АГ), по данным ВОЗ, достигает 25–30 % [1]. С этим заболеванием связан высокий риск развития жизненно опасных сердечно-сосудистых и почечных осложнений: мозгового инсульта, инфаркта миокарда, сердечной и почечной недостаточности.

В Украине на 2002 г. зарегистрировано 9107613 больных гипертонической болезнью (ГБ), что составляет около 22 %. И, к сожалению, рост сердечно-сосудистых и почечных осложнений продолжается, а смертность от них увеличивается [2, 3]. В связи с этим проблема АГ в Украине признана национальной. В ее разрешении должны участвовать не только медики, но и все общество в целом.

В настоящее время существует большое количество современных антигипертензивных препаратов, позволяющих достаточно эффективно корректировать заболевания, что неизбежно приводит к снижению сердечно-сосудистой смертности. В США, ряде стран Европы, в России утверждены и осуществляются национальные программы по борьбе с АГ. Аналогичная программа была начата в 1999 г. в Украине (Приказ Президента Украины № 117/99 от 4.02.99 г.). Однако методические подходы к раннему массовому выявлению АГ, динамическому наблюдению за больными, осуществлению широкомасштабных мероприятий, направленных на снижение риска осложнений заболевания, требуют более детальной разработки. Не менее важным для оптимизации борьбы с АГ является учет региональных особенностей: природно-климатических, социальных, промышленно-экономических, медицинских и др.

Целью данного исследования явилась разработка региональной модели реализации

Национальной программы профилактики и лечения АГ и ее внедрение в Харьковской области.

Материал и методы. Проведено изучение качества и возможностей реализации Национальной программы на региональном уровне. Проанализированы данные основных форм медико-статистической отчетности «Основные показатели здоровья населения и деятельности лечебно-профилактических учреждений Харьковской обл.» и годовые отчеты лечебно-профилактических учреждений трех районов Харькова, выбранных в качестве «демонстрационных зон», за 1999–2002 гг. Для оценки качества лечебно-диагностической помощи больным АГ на амбулаторно-поликлиническом этапе были проанализированы 150 амбулаторных карт. Кроме того, проведено анонимное анкетирование 142 больных ГБ, поступивших на лечение в Институт терапии АМН Украины, а также 27 врачей-терапевтов и кардиологов, работающих в поликлиниках «демонстрационных зон».

Результаты и их обсуждение. Распространенность ГБ в Харьковской обл., как и по всей Украине, в 1999–2002 гг. имела четкую тенденцию к росту:

Годы	Харьк. обл.	Украина
1999	12161,0	15947,0
2000	13072,0	18816,5
2001	13991,6	20687,1
2002	16863,3	22604,6

Параллельно увеличению показателя распространенности росла и заболеваемость ГБ:

Годы	Харьк. обл.	Украина
1999	1054,0	1767,0
2000	1170,0	1726,5
2001	1605,9	2335,3
2002	1925,8	2314,3

Казалось бы, рост этих показателей должен свидетельствовать об улучшении работы по выявлению лиц с повышенным артериальным давлением (АД), однако значительное отставание данных показателей от их среднестатистических значений по Украине не позволяет сделать подобный вывод.

Таким образом, эпидемиологическая ситуация в отношении АГ в регионе характеризуется недостаточно активным выявлением больных, прежде всего на амбулаторно-поликлиническом этапе. На фоне недовыявления лиц с повышенным АД отмечается рост цереброваскулярных заболеваний. Показатели распространенности и заболеваемости мозговыми инсультами, инфарктом миокарда по Харьковской обл. более высокие, чем в среднем по Украине. Выше среднеукраинского уровня и показатель смертности от цереброваскулярной патологии. Рост осложнений АГ в регионе – показатель несвоевременно начатого (в поле зрения врачей) попадают преимущественно больные со стабильными и тяжелыми формами заболевания и неадекватного антигипертензивного лечения.

Результаты анкетирования врачей и больных, анализ амбулаторных карт позволили выявить следующее.

Лечение большинства больных АГ не отвечает современным рекомендациям, основанным на данных доказательной медицины. Такая терапия направлена, прежде всего, на быстрое снижение АД и не ориентирует ни врачей, ни больных на главный результат – максимальное уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности от них. Так, нами выявлено, что «пальму первенства» в терапии больных АГ продолжают удерживать препараты второй линии: резерпинсодержащие антигипертензивные средства, а также клонидин. Не сходит «со сцены» короткодействующий нифедипин. «Высокий рейтинг» имеют малоэффективные дибазол, папаверин, платифиллин, фитопрепараты.

Характерна низкая приверженность больных к регулярному контролю АД и приему лекарств. По нашим данным, 70,4 % опрошенных больных принимают антигипертензивные препараты только при ухудшении состояния и лишь 16,2 % респондентов – ежедневно. Парадоксальным является и тот факт, что, несмотря на наличие у большинства больных АГ аппаратов для измерения АД (у 58,5 % опрошенных) и умение ими пользоваться (положительный ответ дали 82,4 % респондентов), 77,0 % больных контролируют давление только в моменты ухудшения самочувствия и лишь 5,0 % – ежедневно. К со-

жалению, большинство больных не знает, что измерять АД надо регулярно.

Из числа опрошенных 88,0 % не знают уровня целевого АД, определив его в диапазоне от 110/60 до 160/100 мм рт. ст.

Врачи часто недооценивают степень риска развития осложнений у больных АГ, что приводит к позднему началу медикаментозного лечения.

Обследование больных АГ проводится не в полном объеме.

Отмечаются низкая выявляемость вторичных АГ на амбулаторно-поликлиническом этапе, несвоевременное направление таких больных в специализированные медицинские учреждения для проведения радикального лечения.

Врачи мало внимания уделяют профилактике АГ и ее осложнений. Просветительская работа с больными и лицами с высоким риском развития заболевания отодвинута на одно из последних мест. В итоге большинство больных не имеют представления об основных факторах риска АГ и способах их устранения, предпочитают так называемое «курсовое лечение» заболевания, не настраиваясь на длительную, практически пожизненную, его терапию. В этом плане не вызывают оптимизма и ответы самих врачей: до 28 % из них вообще не верят в возможность эффективной профилактики АГ, сомневаются в ее эффективности еще 51 %.

Следует признать, что в регионе не на должном уровне проводится пропаганда здорового образа жизни среди населения, не в полной мере используются для этого возможности средств массовой информации, рекламы.

Имеются «просчеты» и в статистической обработке случаев АГ: так, не проводится кодирование ГВ, если это заболевание указано в диагнозе в качестве сопутствующего. Недоучет случаев заболевания приводит к уменьшению показателей распространенности и заболеваемости АГ по области.

С учетом изложенного нами была разработана система организационно-методических мероприятий по реализации Национальной программы профилактики и лечения АГ в Харьковской обл., часть из которых уже внедрена в практическое здравоохранение.

Основные положения таковы:

- создание органа, координирующего работу по выполнению программы в регионе. По инициативе бывшего директора Института терапии АМН Украины академика Л.Т. Малой такой орган был создан. Это Координационный совет, в состав которого вошли представители Управления здравоохранения Харьковской областной государственной ад-

министрации, городского отдела здравоохранения, харьковские ученые-медики и ведущие специалисты в области кардиологии, неврологии, педиатрии, организации здравоохранения (сотрудники Института терапии АМН Украины, Харьковского государственного медицинского университета (ХГМУ), Института клинической и экспериментальной неврологии и психиатрии АМН Украины, Института последипломного образования врачей МЗ Украины (ХМАПО), Института охраны здоровья детей и подростков АМН Украины, Института проблем эндокринной патологии АМН Украины);

- для оказания консультативной и методической помощи лечебно-профилактическим учреждениям региона обосновано создание областного центра профилактики и лечения АГ. Такой центр создан на базе Института терапии АМН Украины (руководитель – зав. отделом АГ Института докт. мед. наук, проф. С.Н. Коваль). По аналогии с областным центром на базе городской клинической больницы № 11 и кафедры пропедевтики внутренних болезней ХГМУ создан городской центр профилактики и лечения АГ (руководитель – зав. кафедрой докт. мед. наук, проф. О.Н. Ковалева);

- с целью повышения выявляемости больных АГ, на наш взгляд, необходимо организовать во всех поликлиниках города и ЦРБ кабинеты доврачебного приема с обязательным измерением АД всем обратившимся за медицинской помощью независимо от причины обращения, силами медицинских работников, в частности, среднего медицинского персонала, а также студентов медицинских учебных заведений провести подворные обходы с активным выявлением лиц с повышенным АД, продолжить практику выездных врачебных бригад с целью оказания помощи в проведении обследования населения в районах области, активизировать организацию пунктов бесплатного измерения АД в местах массового пребывания людей (в аптеках, на рынках, в магазинах и т. д.). Следует подчеркнуть, что в нынешних условиях активное (силами медиков) выявление больных АГ и лиц с высоким риском развития заболевания – главный рычаг к существенному изменению эпидемиологической ситуации в регионе;

- разработка и реализация образовательных программ, касающихся АГ и здорового образа жизни, для населения региона: организация цикла научно-популярных передач на областном радио и телевидении о проблеме АГ, методах профилактики и лечения заболевания и его осложнений с участием харьковских ученых-медиков, организаторов

здравоохранения, ведущих специалистов-кардиологов, невропатологов, педиатров; обеспечение регулярного выхода на телевидении «бегущей строки» по проблеме борьбы с АГ, а также создание и регулярная трансляция просветительских рекламных роликов, постоянная публикация в местной периодической печати материалов по пропаганде здорового образа жизни, профилактике и лечению АГ, организация широкой наружной рекламы в городах области, в частности, установка рекламных информационных щитов возле поликлиник и других лечебно-профилактических учреждений, издание и распространение санитарно-просветительской литературы (буклетов, брошюр, памяток) по профилактике АГ и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, проведение научно-популярных лекций для определенных контингентов населения непосредственно на рабочих местах, в вузах, школах, лечебно-профилактических учреждениях; привлечение к реализации образовательных программ сотрудников Домов санитарного просвещения.

Мы считаем, что большую роль в вопросах просвещения населения в отношении природы АГ, ее осложнений, норм АД, факторов риска заболевания, во взглядах на его лечение и профилактику должны сыграть «Школы больных АГ», организованные, прежде всего, на базе поликлиник, а также терапевтических и кардиологических отделений и стационаров. Так, если в Российской Федерации на сегодняшний день действуют более 300 подобных школ, изданы методические материалы по проведению занятий с больными, то в Украине работа по созданию таких школ практически не ведется.

Еще одним важным аспектом работы по выполнению Национальной программы является постоянное повышение уровня знаний врачей практического здравоохранения по проблеме АГ, регулярное ознакомление их с результатами крупных проспективных исследований в области лечения и профилактики заболевания. В этом плане целесообразно проведение тематических научно-практических конференций, Дня кардиолога и Дня терапевта (ХМАПО, Институт терапии АМН Украины), выездных межкустовых семинаров по линии облздора, организация специального цикла лекций по диагностике, терапии и профилактике АГ с обязательной сдачей экзамена (зачета).

Для повышения уровня знаний врачей по проблеме АГ целесообразно использование возможностей электронных информационных систем, в частности Интернета. Так, на Web-странице Института терапии создан раз-

дел «Информационные ресурсы Интернета по проблеме АГ», на которой будет представлена наиболее полная адресная информация для врачей и научных сотрудников по диагностике, лечению и профилактике заболевания. В дальнейшем планируется размещение информации и для больных АГ.

Следует организовать специальные курсы и для среднего медицинского персонала: обучение медицинских сестер стандартизованным методам измерения АД и выявления основных факторов риска АГ, основам санитарно-просветительной работы среди населения, контролю за эффективностью антигипертензивного лечения и профилактических мероприятий.

И, наконец, успешная реализация Программы невозможна без достаточного и своевременного финансирования. В условиях бюджетного дефицита появляется настоятельная необходимость в создании регионального благотворительного Фонда, в который могли бы войти как юридические, так

и физические лица, обладающие достаточными финансовыми возможностями.

Выводы

Предложенный комплекс организационно-методических мероприятий охватывает наиболее перспективные в плане борьбы с АГ направления работы – организация системы активного выявления лиц с повышенным АД и высоким риском развития заболевания; создание и реализация образовательных программ в области АГ для населения региона; повышение профессиональных знаний врачей практического здравоохранения по проблеме АГ и специальная подготовка среднего медицинского персонала к работе с населением и больными АГ. Внедрение данных предложений позволит существенно улучшить эпидемиологическую ситуацию в отношении данного заболевания в Харьковской области, уменьшить смертность от его осложнений, увеличить продолжительность жизни населения.

Список литературы

1. 1999 WHO-ISH Guidelines for the management of hypertension. *J. Hypertension* 1999; 17: 151–183.
2. Сиренко Ю.М., Горбась І.М., Смирнова І.П. Динаміка статистико-епідеміологічних показників реалізації Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні. *Укр. кардіол. журн.* 2003; 1: 9–13.
3. Москаленко В.Ф., Коваленко В.М. Артеріальна гіпертензія: медично-соціальні результати і шляхи виконання Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. *Укр. кардіол. журн.* 2002; 4: 6–10.

МОДЕЛЬ ТА МЕТОДИ РЕАЛІЗАЦІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ ПРОГРАМИ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ НА РЕГІОНАЛЬНОМУ РІВНІ

С.М. Коваль, П. Г. Кравчун, Л.В. Масляєва

На підставі вивчення епідеміологічної ситуації стосовно артеріальної гіпертензії та її ускладнень в Харківській області запропоновано систему організаційно-методичних заходів з виконання Національної програми профілактики і лікування захворювання на регіональному рівні.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, організаційно-методичні заходи, Харківська область.

THE MODEL AND METHODS OF REALIZATION OF THE NATIONAL PROGRAM FOR ARTERIAL HYPERTENSION PROPHYLAXIS AND TREATMENT ON THE REGIONAL LEVEL

S.N. Koval, P.G. Kravchun, L.V. Maslyayeva

The authors propose the system of organizational and methodical measures for the fulfillment of the National Program for Arterial Hypertension Prophylaxis and Treatment on the regional level on the basis of the study of epidemiological situation with arterial hypertension and its complications in Kharkov region.

Key words: arterial hypertension, organized methodical ways, Kharkov region.

Поступила 12.12.03

ДИНАМИКА УРОВНЕЙ ФЕРМЕНТОВ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОМ Q-ИНФАРКТЕ МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

О.А. Ефремова

Харьковский государственный медицинский университет

Изучено влияние фибринолитической терапии (ФЛТ) на уровень кардиоспецифических ферментов в динамике лечения стрептазой больных неосложненным острым инфарктом миокарда (ОИМ). Установлено, что повышение уровня кардиоспецифических ферментов отмечалось более выражено к 8 часам по уровню мышечно-мозговой фракции креатинфосфокиназы и к 4 часам по уровню тропонинов. В результате ФЛТ происходило снижение уровней ферментов в обеих группах, косвенно свидетельствующее о начале репаративных процессов в поврежденном миокарде. В группе больных, получающих стрептазу, наблюдался более низкий уровень ферментов в первые часы ОИМ и последующая более быстрая нормализация уровня ферментов.

Ключевые слова: *острый инфаркт миокарда, креатинфосфокиназа, сердечные тропонины, стрептаза.*

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) связан с резорбцией продуктов распада ткани и парабактериальными процессами в зоне, прилегающей к очагу некроза. Некротический распад кардиомиоцитов сопровождается высвобождением ферментов, содержание которых в плазме крови повышается. Результаты динамического наблюдения за уровнем ферментов в остром и подостром периодах ИМ дают основание судить о величине некротического поражения миокарда, о стабильности размеров участка формирующегося некроза миокарда или об их прогрессирующем увеличении [1, 2].

Открытым остается вопрос о влиянии фибринолитической терапии на уровень кардиоспецифических ферментов при ОИМ, степень изменения которых в конечном итоге определяют кардиопротекторный и реперфузионный эффекты фибринолиза.

Целью работы явилось изучение динамики уровня кардиоспецифических ферментов при неосложненном Q-ИМ с учетом применения фибринолитической терапии.

Материал и методы. Обследовано 114 больных (35 женщин и 79 мужчин) в возрасте $(68,2 \pm 5,7)$ лет с неосложненным Q-ИМ. Из них 36 чел. (1-я группа) получала базисную терапию, включавшую нитраты, гепарин, аспирин, по показаниям бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ (ИАПФ), диуретики; 78 чел. (2-я группа) кроме перечисленных средств получали стрептазу в дозе 1,5 млн Ед в/в капельно по схеме в течение 60 мин. Фибринолитическая терапия проводилась сразу после поступления больных в

стационар, но не позднее 12 часов от момента появления болевого синдрома. Оценка уровня кардиоспецифических ферментов проводилась в динамике наблюдения в течение первой недели лечения в стационаре: до лечения, через 4, 8, 12 часов и затем через каждые сутки. По клинико-анамнестическим данным обе группы больных были сопоставимы.

Для определения миокардиальных маркеров – тропонинов Т и I в плазме крови (ТрТ и ТрI, нг/мл), мышечно-мозговой фракции креатинфосфокиназы (МВ КФК) в сыворотке крови применяли иммуноферментные методы. Статистическую обработку проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. 1–3 % изофермента МВ КФК содержится в скелетной мускулатуре, поэтому его нельзя считать абсолютно кардиоспецифичным. Содержание в сыворотке крови МВ КФК в норме составляет 25–240 Ед/л. По данным литературы, при неосложненном течении ИМ увеличение уровня МВ КФК наблюдается через 4–8 часов после ангинозного приступа, максимум увеличения наступает через 12–24 часа, возвращение к нормальным величинам – через 48–72 часа. При расширении зоны некроза миокарда продолжительность увеличения уровня МВ КФК значительно большая [1, 3, 4].

В проведенном исследовании до начала терапии уровень МВ КФК в обеих группах был в пределах нормы, между группами достоверных различий не выявлено (рис. 1). Через 4 часа после поступления больных в стационар отмечено достоверное повышение уровня

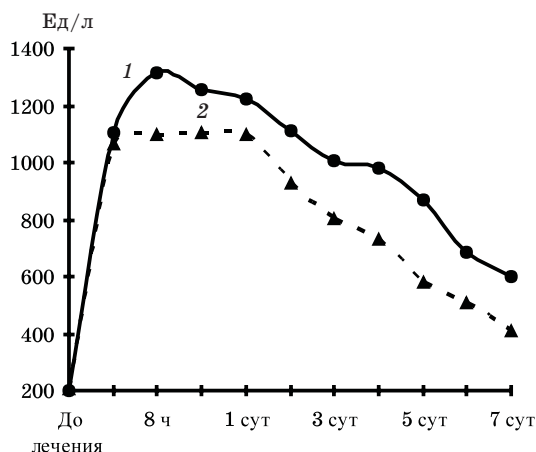


Рис. 1. Изменение концентрации мВ КФК в сыворотке крови больных с Q-ИМ в зависимости от фибринолитической терапии: 1 – 1-я группа; 2 – 2-я группа

мВ КФК, а максимальное повышение в обеих группах отмечалось через 8 часов: в 1-й группе до $(1315,2 \pm 341,2)$ Ед/л, что на 85,0 % превышало исходный показатель, во 2-й до $(1100,4 \pm 261,1)$ Ед/л, что на 81,3 % превышало показатель до лечения ($p < 0,001$). В дальнейшем уровень мВ КФК снижался в обеих группах. В группе больных, не получивших стрептазу, уровень мВ КФК по сравнению с максимальным показателем снизился достоверно только к 5-м суткам лечения и составил $(868,5 \pm 167,1)$ Ед/л ($p < 0,001$), что на 33,9 % ниже максимального значения, к 7-м суткам – $(601,0 \pm 104,7)$ Ед/л, что на 54,3 % меньше максимального показателя ($p < 0,001$). В группе больных, получивших стрептазу, отмечалась другая картина. Так, уровень мВ КФК имел максимальное значение через 8 часов от начала терапии – $(1100,4 \pm 361,1)$ Ед/л, достоверное его снижение отмечалось уже на 2-е сутки лечения – $(929,0 \pm 112,1)$ Ед/л ($p < 0,001$), что на 15,6 % ниже максимального значения, к 7-м суткам – $(412,7 \pm 124,1)$ Ед/л, что на 62,4 % ниже максимального значения ($p < 0,001$). При сравнении показателей мВ КФК в 1-й и 2-й группах обращает внимание, что начиная с 3-х суток и далее во 2-й группе больных он был достоверно ниже, чем в 1-й группе.

Таким образом, при неосложненном течении Q-ИМ наблюдается закономерная динамика мВ КФК: после повышения мВ КФК с максимумом через 8 часов происходит медленное ее снижение в обеих группах больных. Однако в группе больных, получивших стрептазу, отмечалось меньшее повышение мВ КФК и более выраженное и раннее снижение в последующий период.

Сердечные тропонины ТрI, ТрТ, по данным литературы, являются более специфич-

ными и чувствительными маркерами некроза миокарда [5, 6]. Кардиоспецифичный тропонин ТрТ – это полипептид, входящий в состав миофибрилл кардиомиоцитов и являющийся маркером разрушения клетки [2]. Предыдущие исследования показали, что развитие ОИМ сопровождается обширным разрушением кардиомиоцитов и значительным выбросом в кровь ТрТ, уровень которого может повышаться в 20–400 раз. ТрТ связывает тропомиозин и образует комплекс «нативный тропомиозин». Согласно [5–7] содержание тропонина ТрТ в крови здоровых людей составляет 0–0,1 нг/мл, у больных с ИМ – увеличивается пропорционально обширности и глубине ИМ и обнаруживается уже через 3–4 часа после начала болевого приступа. Максимальный уровень ТрТ определяется на 3-и–4-е сутки, в течение недели содержание его остается высоким, а затем постепенно снижается, оставаясь повышенным до 10–18-го дня.

Анализ динамики уровня тропонина при неосложненном Q-ИМ в зависимости от проведения фибринолитической терапии показал, что максимальное повышение этого показателя произошло через 4 часа от начала ИМ. В 1-й группе уровень ТрТ через 4 часа составил $(0,53 \pm 0,20)$ нг/мл ($p < 0,05$), во 2-й – $(0,46 \pm 0,13)$ нг/мл ($p < 0,05$), что выше уровня ТрТ до лечения на 67,9 и 65,2 % соответственно (рис. 2). В динамике лечения уровень ТрТ в 1-й группе больных, не получивших фибринолитическую терапию, составил через 7 суток $(0,22 \pm 0,10)$ нг/мл, что на 29,4 % выше показателя до лечения ($p < 0,05$) и на 52,2 % ниже максимального показателя ($p < 0,05$), рис. 2. Во 2-й группе больных, получивших стрептазу, этот показатель снижался более равномерно и к 7-м суткам со-

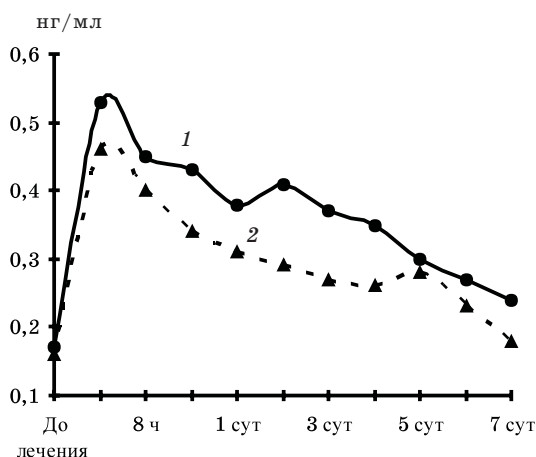


Рис. 2. Изменение концентрации ТрТ в сыворотке крови больных неосложненным Q-ИМ в динамике лечения: 1 – 1-я группа; 2 – 2-я группа

ставил $(0,18 \pm 0,06)$ нг/мл, что на 12,5 % больше показателя до лечения ($p > 0,05$) и на 60,9 % меньше максимального показателя через 4 часа ($p < 0,05$). Сравнение показателей ТрТ в 1-й и 2-й группах больных свидетельствует о достоверной тенденции к более низкому его уровню через 12 часов, на 1, 2, 3, 4-е сутки лечения у пациентов, которым проводилась фибринолитическая терапия, при этом в начале терапии, на 5, 6, 7-е сутки достоверная разница показателей отсутствовала.

Таким образом, динамика уровня ТрТ у больных неосложненным Q-ИМ свидетельствует о максимуме его подъема через 4 часа после начала ОИМ с последующим закономерным снижением в плазме крови, что согласуется с данными [7, 8]. В группе больных, получивших фибринолитическую терапию, степень увеличения уровня ТрТ в остром периоде инфаркта миокарда была меньше, чем в группе, получавшей базисную терапию. Этот факт свидетельствует о меньшей степени повреждения кардиомиоцитов в результате фибринолитической терапии.

Кардиальный ТрІ после высвобождения из кардиомиоцита циркулирует в крови в комплексе с ТрТ. Содержание ТрІ в крови здоровых людей составляет 0–0,5 нг/мл. При ИМ повышение содержания ТрІ в крови наступает через 4–6 часов после ангионольного приступа, максимум через 24 часа, затем происходит постепенное снижение в течение 5–10 суток [1, 3]. Повышение уровня сердечного ТрІ, который регулирует кальцийопосредованное взаимодействие между актином и миозином, является чувствительным и высокоспецифичным сывороточным маркером повреждения сердца [9]. В отличие от ТрТ содержание в крови ТрІ не увеличивается при хронической почечной недостаточности, дерматомиозите [6]. Прогностическое значение уровня сердечного тропонина І было подтверждено последними исследованиями. Уровень ТрІ более чем 0,4 нг/мл в 1 % случаев ассоциируется с 42-дневной летальностью, риск смертельного исхода увеличивается до 7,5 %, если уровень энзима возрастает до 9,0 нг/мл [2].

Анализ динамики ТрІ при неосложненном ОИМ в зависимости от проведения фибринолитической терапии показал, что уровень ТрІ был максимально повышен через 4 часа и составил в 1-й группе $(0,93 \pm 0,23)$ нг/мл ($p < 0,05$), во 2-й группе – $(0,87 \pm 0,12)$ нг/мл ($p < 0,05$), что на 38,8 и 18,4 % соответственно превышает исходный уровень. К 7-м суткам уровень ТрІ достоверно уменьшился в 1-й группе больных на 7,5 % ($p > 0,05$), во 2-й – на 40,8 % по сравнению с показателем до лечения ($p < 0,05$). По сравнению с макси-

мальным показателем через 4 часа к 7-м суткам произошло уменьшение ТрІ на 33,3 % в группе больных, не получивших фибринолитической терапии ($p < 0,05$), и на 51,7 % во 2-й группе больных, получивших стрептазу ($p < 0,05$), что свидетельствует о более выраженном снижении уровня ТрІ в группе больных, которым проводилась терапия (рис. 3). При сравнении показателей отмечено, что в группе больных, получивших стрептазу, уровень ТрІ достоверно отличался от идентичного временного показателя через 8 часов, на 2, 3, 4, 5, 6, 7-е сутки, что свидетельствует о большей специфичности этого фермента, о более быстрой его реакции на введение фибринолитика.

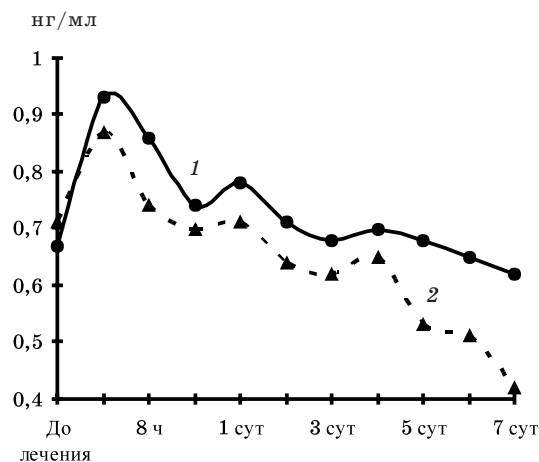


Рис. 3. Изменение концентрации ТрІ в сыворотке крови больных неосложненным Q-ИМ в динамике лечения: 1 – 1-я группа; 2 – 2-я группа

Таким образом, уровень тропонина оказался очень точным предиктором некроза сердечной мышцы и эффективности проводимой фибринолитической терапии. Как можно более раннее определение уровня тропонина у больных с болью в области сердца и ЭКГ-изменениями позволяет уточнить величину некроза и прогнозировать эффективность проводимой терапии.

Полученные результаты согласуются с данными литературы о достаточной точности оценки эффективности реперфузии по степени повышения кардиоспецифических ферментов через 60 и 90 мин после начала фибринолиза, особенно с учетом других клинических параметров (например, быстрого возвращения сегмента ST к изолинии). Показано также, что при полном восстановлении коронарного кровотока (3-я степень реперфузии по шкале ТІМІ) быстрое повышение концентрации биохимических маркеров наблюдается чаще, чем при неполном (2-я степень реперфузии по шкале ТІМІ) [2, 7].

Выводы

1. При неосложненном Q-инфаркте миокарда отмечалось повышение уровня кардиоспецифических ферментов, более выраженное к 8 часам по уровню МВ КФК и к 4 часам по уровню тропонинов.

2. В результате проводимой терапии происходило снижение уровней ферментов в обеих группах, косвенно свидетельствующее о начале репаративных процессов в поврежденном миокарде.

3. В группе больных, получавших стрептазу, наблюдался более низкий уровень ферментемии в первые часы острого инфаркта

миокарда и последующая более быстрая нормализация уровня ферментов.

4. Можно полагать, что лизис тромба при лечении стрептазой уменьшает степень цитолиза кардиомиоцитов, способствует ограничению зоны некроза миокарда, поэтому снижение уровня кардиоспецифических ферментов косвенно указывает на восстановление проходимости коронарной артерии.

5. Результаты проведенных исследований можно использовать для контроля динамики дальнейшего течения заболевания, диагностики повторных инфарктов миокарда и прогноза развития осложнений.

Список литературы

1. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т.6. Диагностика болезней сердца и сосудов. М.: Медицина, 2002. 464 с.
2. Morrow D.A., Cannon C.P., Rifai N. et al. For the TACTICS-Thrombolysis in myocardial infarction 18 investigators. Ability of minor elevations of troponin I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. Results of a randomized trial. JAMA 2001; 286: 2405–2412.
3. Провоторов В.М., Усков В.М., Барташевич Б.И. Инфаркт миокарда: клиника, диагностика, интенсивная терапия. Воронеж: Изд-во ВГУ, 2000. 236 с.
4. Hartmann F., Kampmann M. Biochemical markers in diagnosis of coronary artery disease. Eur. Heart J. 1998; 19: 2–7.
5. Филипенко М.Б., Староверов И.И., Амелюшкина В.А., Титов В.Н. Определение сердечного тропонина и массы креатинфосфокиназы-МВ в диагностике острого инфаркта миокарда. Кардиология 2001; 3: 17–20.
6. Kontos M.C., Fritz M.L., Anderson P.P. et al. Where do you draw the line? Implications of the new troponin standard on the prevalence of myocardial infarction. Circulation 2001; 104: Abstr.: Suppl.: II-708–II-709.
7. Collinson P.O. Troponin T or troponin I or CK-MB (or none?). Eur. Heart J. 1998; 19: 16–24.
8. Donnelly R., Millar-Craig M.W. Cardiac troponins: IT upgrade for the heart. Lancet 1998; 351: 537–539.
9. Berreklow S. Повышение уровня сердечного тропонина I, связанное с миокардитом. РМЖ 1998; 6, 11: 3–4.

ДИНАМІКА РІВНІВ ФЕРМЕНТІВ ПРИ НЕУСКЛАДНЕНОМУ Q-ІНФАРКТІ МІОКАРДА В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

О.О. Єфремова

Вивчено вплив фібринолітичної терапії (ФЛТ) на рівень кардіоспецифічних ферментів у динаміці лікування стрептазою хворих на неускладнений гострий інфаркт міокарда (ГІМ). Установлено, що підвищення рівня кардіоспецифічних ферментів відзначалося більш виражено до 8 годин за рівнем м'язово-мозкової фракції креатинфосфокінази і до 4 годин за рівнем тропонінів. У результаті ФЛТ відбувалося зниження рівнів ферментів в обох групах, що свідчило про початок репаративних процесів в ушкодженному міокарді. В групі хворих, що одержували стрептазу, спостерігався більш низький рівень ферментемії в першу годину ГІМ та наступна більш швидка нормалізація рівня ферментів.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, креатинфосфокіназа, серцеві тропоніни, стрептаза.

THE DINAMIC OF THE LEVEL OF ENZYMES IN UNCOMPLICATED Q-MYOCARDIAL INFARCTION DEPENDS ON FIBRINOLYSIS THERAPY

О.А. Efremova

It was studied the affect of fibrinolysis therapy on the level of cardiospecialized enzymes in the dinamic of the therapy with streptase in case of patients with uncomplicated Q-myocardial infarction. Everyday observation of patients, allowed us to determine that the level of cardiospecialized enzymes reveals itself to 8 hours on levels of MB KFK and to 4 hours on levels of troponin. In the result of the giving therapy, decrease in level of enzymes in both groups, indirectly gives us an indication of the beginning of reproductives processes in damaged myocardial. Among the patients given streptase observed that there were very low level of enzymes in the first hours of acute myocardial infarction followed by a fast normalization level of enzymes.

Key words: acute myocardial infarction, MB creatine phosphokinase, cardiac troponins, streptase.

Поступила 30.09.03

ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

*Н.А. Алексеенко, М.А. Власенко, Н.Н. Наприковская,
Н.В. Ярмыш, К.М. Сокол*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования
Харьковский государственный медицинский университет*

Обследовано 67 больных с ХСН I–III ФК, перенесших ИМ один месяц назад. Установлено, что у всех больных были повышены уровни ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и снижена концентрация ИЛ-10. Выявлена прямая зависимость между содержанием провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и ФК ХСН и обратная зависимость для ИЛ-10 и ФК ХСН. В крови больных также определялись высокие уровни С-реактивного протеина и норадреналина. Сделано предположение, что активация симпатико-адреналовой системы, наблюдаемая при ХСН, может способствовать повышенной продукции провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: *хроническая сердечная недостаточность, цитокины, симпатико-адреналовая система.*

Среди причин хронической сердечной недостаточности (ХСН) на первое место выходит ишемическая болезнь сердца (ИБС), в том числе перенесенный инфаркт миокарда (ИМ). Среди осложнений ИМ как во время стационарного лечения больных, так и в отдаленный срок от начала заболевания сердечная недостаточность по частоте возникновения занимает второе место после аритмий [1].

В последние годы особое внимание в развитии синдрома сердечной недостаточности уделяют иммунному воспалению и особенно гиперпродукции провоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины, а именно фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины 1 β и 6 (ИЛ-1 β и ИЛ-6), являются наиболее важным классом биологически активных веществ, имеющих отношение к сердечной недостаточности и оказывающих иммуновоспалительное действие. Известно, что влияние этой группы веществ на сердце и сосудистую систему складывается, по крайней мере, из четырех составляющих: отрицательного инотропного действия, ремоделирования сердца, нарушения эндотелийзависимой дилатации артериол, усиления процесса апоптоза кардиомиоцитов и клеток периферической мускулатуры [2].

Целью работы явилось изучение динамики уровней провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) и противовоспалительного цитокина (ИЛ-10) в сыворотке крови больных с различными функциональными классами (ФК) ХСН, определение концен-

трации норадреналина в плазме крови как показателя активности симпатико-адреналовой системы (САС), выявление взаимосвязи между показателями системы цитокинов и активностью САС.

Материал и методы. Обследовано 67 мужчин в возрасте от 41 до 78 лет с ХСН I–III ФК, перенесших один месяц назад острый ИМ. Больные были разделены на 3 группы: 1-я – 12 больных (18 %) с ХСН I ФК, 2-я и 3-я – по 28 больных (по 41 %) с ХСН II и III ФК соответственно. В исследование не включались больные с сопутствующими воспалительными, онкологическими и иммунокомплексными заболеваниями, повторным ИМ. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с группами наблюдения. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями ВОЗ. Верификация ФК ХСН проводилась с использованием теста с 6-минутной ходьбой.

Обследование включало общеклинические методы, электрокардиографию в динамике. Сывороточные концентрации ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, С-реактивного протеина («Протеиновый контур», Россия, и «Eucardio», USA) и уровни норадреналина в плазме крови («Diabeh», Германия) определяли иммуноферментными методами.

Полученные данные статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. Исследование показало, что во всех группах наблюдения концентрации провоспалительных цито-

кинов, а именно ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, были повышены и достоверно отличались от таковых группы контроля ($p < 0,05$). Причем по мере увеличения степени тяжести сердечной недостаточности уровень указанных цитокинов недостоверно увеличивался ($p > 0,05$): для ИЛ-1 β статистически достоверные отличия были выявлены только при ХСН III ФК. Для провоспалительных цитокинов характерен каскадный принцип действия: при повышенном содержании ФНО- α стимулирует продукцию ИЛ-1 β , который, в свою очередь, стимулирует образование ИЛ-6 [3]. Нами и был отмечен повышенный уровень указанных цитокинов и выявлена прямая корреляционная зависимость между ними (таблица).

Содержание цитокинов и концентрации С-реактивного протеина (СРП) и норадреналина (НА) у больных с ХСН I–III ФК, ($M \pm m$) пг/мл

Показатель	Группы			
	контрольная	1-я	2-я	3-я
ФНО- α	42,12 \pm 5,50	173,17 \pm 49,07	233,42 \pm 51,14	257,27 \pm 67,91
ИЛ-1 β	36,65 \pm 3,45	143,35 \pm 20,88	174,45 \pm 19,78	269,14 \pm 53,29*
ИЛ-6	16,54 \pm 3,35	125,06 \pm 24,35	133,65 \pm 18,33	162,65 \pm 28,65
ИЛ-10	58,71 \pm 5,13	19,60 \pm 4,30*	7,46 \pm 3,80	5,10 \pm 1,70
СРП	1657,16 \pm 234,15	3203,33 \pm 652,62*	7268,95 \pm 848,2	8112,00 \pm 1998,08
НА	191,40 \pm 14,50	348,07 \pm 50,23	423,83 \pm 47,94	651,04 \pm 85,10*

* $p < 0,05$; различия достоверны по сравнению с показателями больных 2-й группы.

Провоспалительные цитокины, кроме локальных эффектов обладают системным синергическим воздействием. Одним из системных эффектов ФНО- α , ИЛ-1 β и особенно ИЛ-6 является стимуляция гепатоцитов к продукции белков острой фазы (С-реактивного протеина, амилоида А, альфа-2 макроглобулина, фибриногена) [3]. При исследовании сывороточной концентрации С-реактивного протеина установлено, что уровни его в группах наблюдения были достоверно повышены по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) и степень увеличения его коррелировала с ФК ХСН. Достоверные отличия по группам наблюдения были выявлены при I ФК ХСН ($p < 0,05$), таблица.

ИЛ-10 является многофункциональным противовоспалительным цитокином, его основным свойством является подавление выработки провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-1 β , через индукцию антагониста рецептора ИЛ-1 и растворимого рецептора ФНО- α [3]. Нами был проанализирован уровень активности ИЛ-10 в сыворотке крови больных и выявлено, что он достоверно отличался от такового группы контроля ($p < 0,05$). Достоверные же отличия при анализе его активности по группам наблю-

дения отмечены только для I ФК ХСН, но определялась тенденция к его снижению по мере увеличения ФК ХСН, что может быть связано с истощением его запасов.

При оценке параметра активности САС выявлена различная степень активации норадреналина в группах наблюдения. Так, при ХСН I ФК концентрация норадреналина в плазме крови больных была достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе контроля. По мере прогрессирования ХСН (II и III ФК) отмечено параллельное возрастание концентрации норадреналина в плазме крови (таблица).

Причины системного повышения провоспалительных цитокинов при ХСН до конца не изучены. На этот счет высказано несколь-

ко гипотез. Предполагают, что причинами повышения уровня цитокинов у больных ХСН может быть как проникновение в организм бактериальных эндотоксинов через отечную кишечную стенку [4], так и системная тканевая гипоксия [5]. Активация системы провоспалительных цитокинов, вероятно, объясняется также высокой активностью САС, о чем свидетельствуют результаты исследований зарубежных и отечественных ученых [6, 7]. В литературе представлены данные об изменении уровня катехоламинов на различных стадиях ХСН, причем уровень их прямо пропорционален тяжести клинических проявлений [8], что подтверждают результаты выполненного нами исследования.

Таким образом, активация провоспалительных цитокинов у больных с ХСН может рассматриваться в качестве маркера прогрессирования заболевания, что, наряду с другими общепринятыми методами диагностики, дает возможность более точно оценить прогноз заболевания и требует разработки новых подходов к лечению больных с ХСН.

Выводы

1. Прогрессирование хронической сердечной недостаточности сопровождается увели-

чением сывороточных концентраций ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, уровень которых растет по мере прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

2. В сыворотке больных с хронической сердечной недостаточностью выявлена тенденция к уменьшения содержания ИЛ-10 па-

раллельно росту функционального класса сердечной недостаточности.

3. У больных с хронической сердечной недостаточностью наблюдается повышение активности симпатико-адреналовой системы, что может быть одной из причин увеличения продукции провоспалительных цитокинов.

Список литературы

1. Cowie M.R., Wood D.A., Coats A.J.S. et al. Incidence and aetiology of heart failure. A population based study. Eur. Heart J. 1999; 20: 421–428.
2. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при СН: новая теория старого заболевания? Сердечная недостаточность 2000; 1, 4: 7–12.
3. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Хорева М.В., Соколова Е.В. Система цитокинов, компонента и современные методы иммунного анализа. Учеб.-метод. пособие. М., 2001. 160 с.
4. Покровский Ю.А., Грызунов Ю.А. Эндотоксикоз у больных с ХСН с и без синдрома сердечной кахексии. Сердечная недостаточность 2001; 2, 3: 23–31.
5. Hasper D., Hummel M., Kleider F. et al. Systemic inflammation in patient with heart failure. Europ. Heart J. 1998; 19, 9: 819–824.
6. Murray D.R., Prabhu S.D., Chandrasecar B. Chronic β -adrenergic stimulation induces myocardial proinflammatory cytokines expression. Circulation 2000; 101: 2338–2346.
7. Вишневецкий В.И. Гемодинамические и нейрогуморальные аспекты хронической недостаточности кровообращения у больных постинфарктным кардиосклерозом. Рос. кардиол. журн. 2000; 2 (22): 13–19.
8. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Роль системы цитокинов в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Тер. архив 2001; 12: 82–84.

ІМУНОЗАПАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ

Н.О. Алексєєнко, М.А. Власенко, Н.М. Наприковська, Н.В. Ярмиш

Обстежено 67 хворих з ХСН I–III ФК, що мали інфаркт міокарда місяць тому. Встановлено, що у всіх хворих були підвищені рівні ФНО- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 і знижена концентрація ІЛ-10. Виявлено пряму залежність між рівнем прозапальних цитокинів у сироватці крові і ФК ХСН і зворотна залежність для ІЛ-10 і ФК ХСН. У крові хворих також визначалися високі рівні С-реактивного протеїну і норадреналіну. Зроблено припущення, що активація симпатико-адреналової системи, що спостерігається при ХСН, може сприяти підвищеній продукції прозапальних цитокинів.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, цитокини, симпатико-адреналова система.

IMMUNE INFLAMMATORY MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF A CHRONIC HEART FAILURE AT ISCHEMIC HEART DISEASE

N.A. Alekseenko, M.A. Vlasenko, N.N. Naprikovskaya, N.V. Iarmish

In last time an important place in the development and progression of heart failure (HF) is an immune inflammatory. 67 patients were examined, who had a history of myocardial infarction with a chronic HF of NYHA classes. It was established that all patients had high concentrations of tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , IL-6 and low levels of IL-10 in the serum. It was established the positive dependence between levels proinflammatory cytokines and functional classes of a HF. The negative dependence was revealed for IL-10 and functional classes of a HF. These results suggest that activation of the during HF development contributes to increased expression of proinflammatory cytokines.

Key words: chronic heart failure, cytokines, adrenergic nervous system.

Поступила 15.10.03

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Ю.А. Байбакова

Харьковский государственный медицинский университет

Представлены современные данные о лекарственных средствах, применяемых для лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом II типа. Показано, что препаратами первой линии при лечении больных АГ и СД являются ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II. Эти средства обладают наиболее выраженным кардио- и нефропротекторным действием. Остальные препараты следует добавлять к названным или использовать самостоятельно при наличии контрпоказаний к препаратам первой линии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет II типа, антигипертензивные средства.

Артериальная гипертензия является важнейшим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом (СД) [1–6]. Дополнительным фактором, повышающим риск заболеваемости и смертности больных СД является сочетание артериальной гипертензии и протеинурии [7, 8]. Исследования [9, 10] показали, что среди больных СД II типа с артериальной гипертензией и протеинурией смертность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, была в 5 раз выше у мужчин и в 8 раз у женщин по сравнению с больными СД с нормальными цифрами артериального давления (АД) без протеинурии. В связи с этим нормализация АД у больных СД II типа является важнейшей задачей, позволяющей снизить риск заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии.

В настоящее время значительно изменились требования к проведению антигипертензивной терапии у больных СД. В рекомендациях Европейского отделения Всемирной федерации сахарного диабета по лечению больных СД II типа [11, 12], в рекомендациях Украинского общества по лечению артериальной гипертензии [12] отмечается, что противогипертензивная терапия у больных СД II типа должна проводиться при показателях АД 140/90 мм рт. ст. и выше. Следует стремиться к тому, чтобы поддерживать АД на уровне, не превышающем 130/80 мм рт. ст. Если АД на фоне проводимого лечения равно 140/80 мм рт. ст., оно должно рассматриваться как субоптимальное. При развитии диабетической нефропатии следует стремиться к АД, не превышающему 125/75 мм рт. ст.

Столь жесткие рекомендации по контролю за АД у больных СД основаны на результатах исследований, показавших высокую

эффективность антигипертензивной терапии у больных СД, позволяющей замедлить прогрессирование сердечно-сосудистой патологии и снизить риск смерти от сердечно-сосудистых причин. Среди наиболее важных по полученным результатам необходимо отметить исследование HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) [13]. Было обследовано 9500 больных в возрасте 55 лет и старше со значительным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний; у 3577 из них был обнаружен СД. Больные были разбиты на группы, в которых одни получали ингибитор АПФ (ИАПФ) рамиприл в дозе 10 мг в сутки или плацебо, а другие – α -токоферол (витамин Е) и плацебо. Больные наблюдались в течение 4–5 лет.

Прием ИАПФ приводил к уменьшению случаев кардиальных и сосудистых заболеваний у пациентов с СД на 25 %. Препарат замедлял развитие клинически выраженной нефропатии, количество больных с протеинурией было на 24 % меньше, чем больных, получавших плацебо.

В исследовании IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) назначение ирбесартана больным с СД II типа и микроальбуминурией в дозе 300 мг/сут вызывало не только значимое снижение АД, но и снижение экскреции альбумина с мочой на 38 %. Кроме того, наблюдение в течение трехлетнего периода показало, что ирбесартан снижает риск прогрессирования макроальбуминурии – важного фактора риска заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин, на 70 % в сравнении с плацебо [14].

Исследованием Syst Eur (Systolic Hypertension in Europe Study – Изучение систолической гипертензии в Европе) было показано, что назначение нитрендипина, блокато-

ра кальциевых каналов дигидролиридинового ряда у больных СД, страдающих артериальной гипертензией, обеспечивало не только достаточный антигипертензивный эффект, но и снижало частоту развития всех сердечно-сосудистых заболеваний на 69 %, смертность от кардиоваскулярных причин на 79 %, общую смертность на 55 % [15–17].

Главной целью исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment Study – Оптимальное лечение гипертензии) было определение наиболее оптимальной величины АД, позволяющей предотвращать или замедлять развитие сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Базовым антигипертензивным препаратом при лечении 19 тыс. больных из 26 стран был блокатор кальциевых каналов фелодипин, к которому при необходимости добавляли препараты других групп. Целевыми значениями диастолического АД были 90, 85, 80 мм рт. ст. или ниже. Исследование проводили в течение четырех лет. В группе больных СД (1501 чел.) противогипертензивная терапия оказалась высокоэффективной в плане снижения кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. Так, при снижении диастолического АД с 90 до 80 мм рт. ст. риск развития сердечно-сосудистой патологии снижался в 2 раза [9]. Однако если диастолическое АД было менее 70 мм рт. ст., частота сердечно-сосудистых событий увеличивалась на 11 % на каждое дополнительное снижение АД на 5 %, соответственно увеличивалась смертность [9].

В исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1998, 2000) была изучена эффективность антигипертензивной терапии у 3648 больных СД II типа, наблюдение за которыми велось в среднем в течение 8,4 лет [6]. Жесткий контроль за АД с помощью ИАПФ или β-адреноблокаторов привел к снижению систолического АД в среднем на 10, диастолического – на 5 мм рт. ст. Эффективность терапии оказалась выше, чем ожидалось [6]. В этом исследовании установлена связь между величиной систолического АД и риском развития осложнений СД (за исключением катаракты). Было отмечено, что наименьший риск развития всех осложнений наблюдался у больных, у которых систолическое АД было ниже 120 мм рт. ст. В этом же исследовании было указано на снижение числа случаев развития диабетических микроангиопатий под влиянием лечения антигипертензивными препаратами.

При лечении артериальной гипертензии у больных СД важное значение имеет нормализация углеводного обмена. Следует стремиться к компенсации заболевания. Сохраняют свое значение при лечении артериаль-

ной гипертензии у этой категории больных следующие принципы [12,14]:

- снижение и по возможности нормализация веса;
- ограничение употребления поваренной соли;
- полный отказ или резкое сокращение употребления этанола;
- регулярные аэробные упражнения;
- достаточное употребление калия, кальция и магния;
- отказ от курения и снижение потребления жиров и холестерина.

Соблюдение пациентами названных рекомендаций повышает эффективность медикаментозной терапии антигипертензивными препаратами.

Требования к антигипертензивным препаратам, которые используются для лечения больных СД [10,11]:

- отсутствие влияния на уровень гликемии;
- положительное или нейтральное влияние на чувствительность тканей к инсулину;
- отсутствие влияния на содержание липидов в плазме крови;
- отсутствие влияния на клинические проявления гипогликемии.

В настоящее время для лечения артериальной гипертензии у больных инсулинозависимым СД предложено использовать следующие антигипертензивные препараты: ИАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы β-адренорецепторов (преимущественно кардиоселективные), диуретики, α- и β-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, блокаторы α-адренорецепторов (таблица) [18]. Не все препараты в полной мере удовлетворяют перечисленным требованиям.

ИАПФ – наиболее часто назначаемые антигипертензивные препараты. Они являются наиболее изученными и в последнее время рекомендуются для лечения больных как препараты первой линии [5, 12, 13, 19]. Эффективность ИАПФ у больных СД подтверждена исследованиями UKPDS, HOPE, CAPPP, FACET [6, 13, 19, 20]. Особенно показано назначение ИАПФ больным, у которых течение АГ осложнилось развитием недостаточности кровообращения.

ИАПФ улучшают выживаемость больных (исследования SAVE SOLVD), замедляют прогрессирование диабетической нефропатии [2, 7, 12, 16], их широко назначают больным с микроальбуминурией, протеинурией, независимо от выраженности артериальной гипертензии (исследования HOPE, BRILLIANT), в том числе и больным СД I типа (исследование EUCLID) [21, 22]. ИАПФ обладают выраженными органопротекторными свойствами, снижают концентрацию

Препараты, рекомендуемые для лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом II типа (по G. Remuzzi, A. Schiappati, P. Ruggeneti [18] с дополнениями)

Препараты	Рекомендуемая доза, мг/сут	Побочный эффект	Комментарии
<i>Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента</i>			
Каптоприл	25–150 в 2–3 приёма	Кашель, гиперкалиемия, нарушения вкуса, редкие побочные эффекты (< 1% больных), ангиоэдема, лейкопения	Препараты обладают кардиопротекторным свойством у больных ИБС, недостаточностью кровообращения; доза корректируется с учётом функции почек
Эналаприл	5–40 в 1–2 приёма		
Лизиноприл	5–40 в 1–2 приёма		
Рамиприл	1,25–5,00		
Трандолаприл	1–4		
Спираприл	3–6		
<i>Антагонисты рецепторов ангиотензина II</i>			
Лозартан	25–100 в 1–2 приёма	Гиперкалиемия; редкие побочные эффекты (< 1% больных), ангиоэдема	Обладают нефропротекторным действием при нефропатии
Валсартан	80–320		
Ирбесартан	150–300		
<i>β-блокаторы</i>			
Атенолол	25–100	Бронхоспазм, брадикардия, нарушения аV-проводимости, сердечная недостаточность; маскировка симптомов гликемии; менее серьёзные побочные эффекты: ухудшение периферического кровообращения, импотенция, снижение физической работоспособности	Отмечается кардиопротекторный эффект у больных ИБС, при недостаточности кровообращения
Метопролол	50–300 в 2 приёма		
Пропранолол	40–180 в 2 приёма		
Ацебутолол	200–800		
<i>Диуретики</i>			
Тиазиды: хлорталидон, гидрохлортиазид	12,5–50,0	Увеличение уровня холестерина и мочевой кислоты; светочувствительность, панкреатиты, гипонатриемия, гипокалиемия, увеличение уровня глюкозы. Гипокалиемия, гипергликемия	Увеличивают антигипертензивный и антипротеинурический эффект ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II, других антигипертензивных средств. Назначают больным с нормальной функцией почек
Тиазидоподобные:			
индапамид	2,5–5,0	Гипокалиемия	Не вызывает отрицательных метаболических эффектов. Ретардная форма не приводит к резким колебаниям концентрации препарата в крови
индапамид ретард	1,5		
Петлевые – фуросемид	40–500 в 2–3 приёма	Гипокалиемия	Можно назначать больным с почечной недостаточностью
Калийсберегающие – спиронолактон	25	Гипокалиемия у больных с почечной недостаточностью, леченных ИАПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II; гинекомастия	Кардиопротекторный эффект у больных с недостаточностью кровообращения
<i>α- и β-блокаторы</i>			
Карведилол	12,5–50,0 в 2 приёма	Постуральная гипотензия, бронхоспазм	Отмечается кардиопротекторный эффект у больных ИБС, при недостаточности кровообращения
<i>Недигидроперидиновые блокаторы кальциевых каналов</i>			
Дилтиазем	120–360 в 1–2 приёма	Брадикардия, нарушения аV-проводимости, гиперплазия дёсен, запоры	Нельзя комбинировать с β-блокаторами
Верапамил	90–480 в 1–2 приёма		
<i>Дигидроперидиновые блокаторы кальциевых каналов</i>			
Нифедипин ретард	20–100	Головная боль, периферические отеки, тахикардия, приливы, покраснение кожи, слабость, диспептические расстройства	Могут усиливать макроглобулинурию
Амлодипин	2,5–10		
Лацидипин	4–8		
Нитрендипин	10–40		
<i>α-адреноблокаторы</i>			
Доксазозин	1–16	Гипотензия, ортостатические реакции, головокружения, слабость, отёки, головная боль, заложенность носа	Увеличивают риск развития недостаточности кровообращения
Празозин	2–30 в 3–4 приёма		
Теразозин	1–20		

ангиотензина II и увеличивают концентрацию брадикинина [12], что способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых расстройств [16]. Согласно полученным данным препараты благотворно влияют на функциональное состояние эндотелия и не влияют на состояние углеводного обмена и чувствительность тканей к инсулину [1, 13].

Высокую эффективность у больных АГ и СД II типа продемонстрировали и блокаторы рецепторов ангиотензина II (исследования RENAAL-IRMA) лозартан, ирбесартан, валсартан [15]. Препараты снижают выраженность микроальбуминурии, улучшают выживаемость больных, снижая риск смертности от сердечно-сосудистой патологии [21].

В настоящее время не вызывает сомнения важность назначения β -адреноблокаторов больным СД, страдающим АГ и перенесшим инфаркт миокарда. Предпочтение следует отдавать кардиоселективным β -адреноблокаторам (атенолол, метопролол, бисопролол), так как они в меньшей степени влияют на развитие синдрома атипичных гипогликемий, лучше переносятся больными [3]. У больных СД, перенесших инфаркт миокарда, препараты снижают риск внезапной смерти, увеличивают выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью [23].

Среди мочегонных средств лучшим является индапамид, так как он не оказывает отрицательного влияния на углеводный и липидный обмен [10, 13]. Фуросемид назначают в обычной дозировке. Гипотиазид рекомендуется в дозах не более 12,5–25,0 мг в сутки.

При назначении спиронолактона следует учитывать риск развития гиперкалиемии у больных с почечной недостаточностью и при одновременном назначении ИАПФ или блокаторов рецепторов АТ II [1, 6].

Карведилол, α и β -блокатор, только начинает широко внедряться в клиническую практику. При его назначении больным СД

II типа следует учитывать высокий риск развития постуральной гипотензии. Дозировку препарата следует корректировать с учетом функции почек. Его применение у больных СД и АГ ограничено.

Постсинаптические α -блокаторы положительно влияют на показатели липидного обмена и чувствительность тканей к инсулину. Они достаточно эффективно снижают АД, в том числе у больных СД II типа. Они часто вызывают ортостатическую гипотензию, что является нежелательным у больных СД. В последнее время появились сообщения о более частом развитии недостаточности кровообращения у больных, получавших блокаторы α_1 -адренорецепторов, что может ограничить их использование [10, 11, 13].

Блокаторы кальциевых каналов широко используются для лечения больных СД и АГ. Предпочтение следует отдавать длительно действующим препаратам. Они не оказывают отрицательного влияния на углеводный и липидный обмен. При наличии микроальбуминурии предпочтительнее использовать антагонисты кальция, не относящиеся к группе дигидропиридина (верапамил, дилтиазем), так как дигидропиридиновые препараты ухудшают прогноз у больных с диабетической нефропатией [18].

Одновременно с лечением АГ у больных с СД II типа целесообразно использование гиполипидемических препаратов, так как дислипидемия встречается постоянно у большинства пациентов. Снижение уровня холестерина с помощью статинов способствует уменьшению выраженности протеинурии у больных с диабетической нефропатией [24, 25].

Таким образом, лечение АГ у больных СД II типа требует дифференцированного подхода [23, 26]. Препаратами I ряда являются ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II [27–29]. Остальные средства самостоятельно или в комбинации с ИАПФ назначают с учетом конкретной клинической ситуации.

Список литературы

1. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 320 с.
2. Козлов С.Г., Лякишев А.А. Дислипидопротеинемии и их лечение у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. Кардиология 1999; 8: 59–67.
3. Courreges J.J., Vacha J., Abound E. Prevalence et profil d'une atteinte renovaclulqire cher le diabetique de type II hypertendu severe. Arch. Mal. Cour. Vaiss 1997; 90: 1059–1063.
4. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. Diabetes 1999; 48: 937–942.
5. Mogensen C.E. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. The kidney and hypertension in diabetes mellitus. 5-th ed. Boston: Kluwer, 2000: 655–706.
6. Turner R.C., Milns H., Neil H.A.W. et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). BMJ 1998; 316, 7134: 823–828.
7. Маньковский Б.М. Лечение артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом. К.: МОРИОН, 2001. 72 с.
8. Арутюнов Г.П., Черновская Т.К., Лукичева Т.И. и др. Изучение безопасности длительной полной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных сахарным диабетом II типа с микроальбуминурией и артериальной гипертензией. Клин. фармакология и терапия 2000; 9, 3: 47–52.

9. *Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al.* Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1763.
10. *Remuzzi G., Ruggeneti P.* Prognosis of diabetic nephropathy: how to improve the outcome. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1998; 39, Suppl: S49–S53.
11. 1999 WHO-ISH Guidelines for the management of hypertension. *J. Hypertension* 1999; 11: 905–916.
12. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. К., 1999. 51 с.
13. HOPE Study Investigators. Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study. *Lancet* 2000; 355, 9200: 253–259.
14. *Parving H.H., Hovind P., Rossing K., Andersen S., Arner P.* The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 870–878.
15. *Staessen J.A., Thijs L., Fagard R.H. et al.* For the Systolic Hypertension in Europe (Syst Eur) trial investigators. Calcium channel blockade and cardiovascular prognosis in the European trial on isolated systolic hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 410–416.
16. *Defronzo R.A., Bonadonna R.C., Ferranini E.* Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. *Diabetes Care* 1992; 15: 318–368.
17. *Haffner S.M., Lehto S., Ronnema et al.* Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 229–234.
18. *Remuzzi G., Schieppati A., Ruggeneti P.* Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346, 15: 1145–1151.
19. *Hansson L., Lindholm L., Niskanen L.* CAPP study Group. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compare with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 611–616.
20. *Tatti P., Pahor M., Byington R.P. et al.* Outcomes results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events trial (FACET) in patient with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603.
21. Microalbuminuria Captopril Study Group: Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; 39: 587–593.
22. *Сіренко Ю.М.* Артеріальна гіпертензія 2001. К.: МОПІОН, 2001. 176 с.
23. *Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D.* The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1456–1462.
24. *Parving H.H., Hovind P., Rossing K., Andersen S., Arner P.* The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 870–878.
25. *Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 861–869.
26. *Кучеренко О.Д.* Диабетическая нефропатия: механизм развития, клиника, диагностика и лечение. *Врач. практика* 2001; 2: 80–85.
27. *Кучеренко О.Д., Латогуз И.К., Сало В.И.* Патогенетические и метаболические аспекты сосудистой патологии при сахарном диабете. *Врач. практика* 2001; 3: 76–80.
28. *Латогуз И.К., Кучеренко О.Д., Власенко М.А. и др.* Сосудистая патология при сахарном диабете. Под ред. Л.Т. Малой. Достижения в клинике, диагностике и лечении заболеваний внутренних органов на рубеже XXI века: Сб. науч. тр. ХГМУ. Харьков, 2000: 289–294.
29. *Метелица В.И.* Новое в лечении хронической ишемической болезни сердца. М.: Инсайт, 1999. 210 с.

СУЧАСНІ АСПЕКТИ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Ю.А. Байбакова

Представлені сучасні дані про лікарські засоби, які застосовуються для лікування артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет II типу. Показано, що препаратами першої лінії при лікуванні хворих на АГ і ЦД є інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II. Ці засоби мають найбільш виражену кардіо- і нефропротекторну дію. Інші препарати слід додавати до названих чи використовувати самостійно при наявності контраіндикацій до препаратів першої лінії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет II типу, антигіпертензивні засоби.

MODERN ASPECTS ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

J.A. Bajbakova

The modern data about pharmaceuticals drugs that used for treatment of patients with arterial hypertension and diabetes mellitus are submitted. The angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor and angiotensin II-receptor antagonists are the drugs of first line treatment of arterial hypertension in the patients with diabetes mellitus. Inhibition of the renin-angiotensin system with an ACE inhibitor or angiotensin II-receptor antagonist is warranted to decrease both blood pressure and albuminuria. A calcium-channel blockers, a beta-blockers, diuretics or others drugs should be added if ACE inhibitors or angiotensin II-receptor antagonists are insufficient to maintain blood pressure in the desired range.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, antihypertensive drugs.

Поступила 17.11.03

ВЛИЯНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БИЛИАРНОГО ТРАКТА И БИОХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЖЕЛЧИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ХОЛЕЦИСТИТАХ

В.Н. Хворостинка, А.Е. Степанов

Харьковский государственный медицинский университет

В условиях гастроэнтерологического отделения курорта «Березовские минеральные воды» проведено обследование 38 больных хроническим холециститом со смешанной дискинезией желчного пузыря и хроническим реактивным гепатитом в динамике лечения. Установлен выраженный лечебный эффект у 19 больных, пролеченных с применением гепабене в комбинации с физиотерапевтическими методами, в сравнении с идентичной группой больных, пролеченных традиционным методом. Подтверждено, что гепабене имеет желчегонное действие, нормализует функциональное состояние желчного пузыря, и доказано его действие на восстановление биохимического состава желчи при хронических холециститах.

Ключевые слова: *хронический холецистит, хронический реактивный гепатит, гепабене.*

Наиболее распространенными заболеваниями гепатобилиарной системы являются хронические холециститы, имеющие прогрессирующее течение. Встречаются они преимущественно у лиц работоспособного возраста и нередко сопровождаются временной потерей трудоспособности [1]. Хронические холециститы могут протекать с частыми рецидивами заболевания, предрасполагающими к распространению воспалительного процесса на печеночную ткань с развитием реактивного гепатита, протекающего с нарушением функционального состояния печени [2, 3]. Большое внимание уделяется изучению патогенетических механизмов развития хронических бескаменных холециститов. Глубоко изучены проблемы физико-химических нарушений и биохимических свойств желчи с учетом индекса литогенности желчи, показателей активности воспалительного процесса, липидного состава желчи, биоэлементного состава крови и желчи [4, 5].

В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в области гепатологии, однако проблема терапии хронических заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей сохраняет свою актуальность. В комплексной терапии широко применяются гепатопротекторы, желчегонные, антибактериальные и другие препараты. В медицинской практике несомненное преимущество имеет использование фитопрепаратов, способных влиять на ряд патогенетических звеньев хронического холецистита. Препараты этой группы оказывают антисептиче-

ское, антиоксидантное, противовоспалительное, спазмолитическое, желчегонное, антиоксидантное и иммуностимулирующее действие благодаря содержанию в них биологически активных веществ – биогенных аминов и углеводов, биофлавоноидов, терпеноидов, витаминов, микроэлементов [6, 7]. В то же время еще недостаточно изучены вопросы эффективности применения фитопрепаратов при хронических холециститах в санаторных условиях.

В связи со сказанным целью работы было повышено эффективность лечения больных хроническим холециститом в санаторных условиях путем применения патогенетической терапии с учетом ее влияния на функциональное состояние билиарного тракта и биохимический состав желчи.

Материал и методы. На базе гастроэнтерологического отделения курорта «Березовские минеральные воды» (Харьковская обл.) проведено обследование 38 больных хроническим холециститом с дискинезией желчного пузыря и желчевыводительных протоков смешанного типа, а также наличием хронического реактивного гепатита (ХРГ) в возрасте от 20 до 59 лет, преимущественно женщин, с длительностью заболевания от 5 до 10 и более лет. Больные поступали в стадии неполной ремиссии и нередко жаловались на болевую, диспепсическую и астеноневротическую симптоматику. В ходе исследования, наряду с симптомами правостороннего реактивного ирритативно-вегетативного синдрома, определялась гепатомегалия с закругленным

краем, выступающим из-под края реберной дуги на 2–4 см, чувствительная при глубокой пальпации. Диагноз хронического бескаменного холецистита со смешанной дискинезией желчного пузыря и желчевыделительных протоков, а также ХРГ верифицировался на основании клинико-лабораторных, биохимических, инструментальных (эхосонографическое) и функциональных методов исследования. Всем больным проводили многомоментное дуоденальное зондирование в модификации В.А. Максимова с определением времени, объема и скорости выделения желчи с последующим лабораторным, бактериологическим и биохимическим исследованием пузырной и печеночной порций. При биохимическом исследовании определяли содержание билирубина, холестерина, желчных кислот, белка, сиаловых кислот.

В зависимости от способа лечения больные хроническим бескаменным холециститом (ХБХ) были разделены на две идентичные группы по 19 пациентов в каждой. Больным обеих групп в санаторных условиях назначались лечебное питание (стол № 5 по Певзнеру), ЛФК (щадящая), березовская гидрокарбонатно-кальциево-магниева маломинерализованная вода, души, тюбажи, магнитотерапия, гастральная оксигенация. Кроме того, больные 1-й группы, пролеченные традиционным способом, применяли настой из смеси трав (трава золототысячника – 20; трава душицы – 20; трава зверобоя – 10; листья мяты перечной – 20; цветки ромашки – 20) по 1/4 стака-

на 3 раза в день после еды. Больные 2-й группы, пролеченные предложенным способом, применяли гепабене по 1 капсуле 3 раза в день после еды и 1 капсулу на ночь. Препарат содержит экстракт дымянки лекарственной (0,275 г), фумарин (0,00413 г), экстракт расторопши пятнистой (0,07–0,10 г), силимарин (0,05 г), силибинин (не менее 0,022 г). Он оказывает желчегонное действие, нормализует количество секретируемой желчи, вызывает холеспазмолитический эффект, понижает тонус сфинктера Одди, улучшает функциональное состояние гепатоцитов.

Результаты и их обсуждение. Под влиянием проводимого лечения у больных ХБХ обеих групп наблюдалось уменьшение или исчезновение клинических проявлений заболевания: болевого, диспепсического, астено-невротического, вегетативно-дистонического, а также желчнопузырных и гепатомегалического синдромов. У больных 1-й группы улучшение наступило на 10–12-й день лечения, 2-й – на 13–14-й. В более ранние сроки отмечалось исчезновение болевого и желчнопузырных синдромов: на 6–8-й день у больных 1-й группы и 8–10-й – у больных 2-й группы. Уменьшение других синдромов, как отмечено, наблюдалось к концу 2-й недели лечения. Наряду с этим после проведенного лечения отмечено улучшение или восстановление показателей многомоментного дуоденального зондирования у больных ХБХ обеих групп, но с различной степенью выраженности в каждой (табл. 1).

Таблица 1. Показатели многомоментного дуоденального зондирования ($M \pm t$) у больных хроническим бескаменным холециститом с дискинезией желчевыделительных протоков смешанного типа и хроническим реактивным гепатитом в динамике лечения

Фаза	1-я группа (n=19)				2-я группа (n=19)			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	t	v	t	v	t	v	t	v
1-я холедоховая	33,0±0,71	33,0±0,74	20,0±0,29*	26,0±0,29*	35,0±0,73	35,0±0,76	19,0±0,28*	24,0±0,30*#
2-я закрытого сфинктера Одди	8,6±0,22		7,1±0,24 *		8,8±0,24		6,6±0,22*	
3-я открытого сфинктера Одди	7,3±0,22	7,6±0,25	6,4±0,13	6,8±0,22	7,6±0,24	7,8±0,27	5,9±0,12*	6,5±0,13
4-я пузырная	60,0±0,69	93,0±1,86	34,0±0,5*	58,0±0,69*	58,0±0,67	95,0±1,89	30,0±0,49*#	50,0±0,76*#
5-я печеночная	25,0±0,36	39,0±0,7	17,9±0,38*	30,0±0,47*	27,0±0,38	41,0±0,72	14,0±0,23*#	26,0±0,45*#

Примечания: 1. t – время, мин; v – объем желчи, мл.

2. p<0,05; * достоверно при сравнении показателей в группах; # после лечения между группами.

У больных ХБХ, пролеченных по традиционной схеме, наблюдалось достоверное уменьшение времени желчеотделения и объема желчи в период холедоховой фазы, сокращение фазы закрытого сфинктера Одди, а также времени желчеотделения и объема желчи в периоды пузырной и печеночной фаз. Скорость желчевыделения пузырной желчи составляла 1,7 мл/мин, печеночной – 1,6 мл/мин.

У больных ХБХ 2-й группы установлено достоверное сокращение времени желчеотделения и объема желчи во всех фазах. Скорость желчевыделения составляла 1,5 и 1,9 мл/мин в зависимости от фаз. Однако улучшение показателей в период 1, 4 и 5-й фаз желчеотделения достоверно было более выражено у больных 2-й группы по сравнению с идентичными показателями у больных 1-й группы. Следовательно, применение обеих схем лечения способствовало улучшению скорости желчевыделения, уменьшению тонуса сфинктера Одди и повышению тонуса желчного пузыря, сокращению времени опорожнения желчного пузыря. Восстановление функционального состояния билиарного тракта было более выражено у больных 2-й группы, что, вероятно, связано с применением различных желчегонных.

Устранение застойных явлений в билиарной системе сопровождалось восстановлением тонуса желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчевыделительной системы, а также улучшением биохимических свойств желчи у больных ХБХ обеих групп, но с различной степенью выраженности (табл. 2).

У больных 1-й группы после лечения наблюдалось достоверное повышение содержания билирубина и показателей холатохолеsterинового коэффициента, рН, снижение холестерина, общего белка, С-реактивного протеина (СРП), сиаловых кислот, а также тенденция к повышению желчных кислот в пузырной и печеночной желчи.

У больных 2-й группы после лечения наблюдалось достоверное повышение содержания билирубина, суммы желчных кислот, показателя холатохолеsterинового коэффициента, рН и снижение холестерина, общего белка, СРП, сиаловых кислот в пузырной и печеночной желчи. При этом восстановление содержания желчных кислот, показателя холатохолеsterинового коэффициента, СРП в пузырной и печеночной желчи было достоверно более выражено у больных 2-й группы при сравнении с идентичными показателями

Таблица 2. Показатели биохимических свойств желчи ($M \pm m$) у больных хроническим бескаменным холециститом с дискинезией желчевыделительных протоков смешанного типа и хроническим реактивным гепатитом в динамике лечения

Показатель	Порция	1-я группа (n=19)		2-я группа (n=19)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Билирубин, мкмоль/л	В	521,0±12,0	582,0±10,0*	523,0±14,0	618,0±10,0*
	С	215,0±10,0	281,0±8,0*	217,0±12,0	290,0±8,0*
Холестерин, ммоль/л	В	5,83±0,21	4,16±0,12*	5,85±0,23	4,03±0,12*
	С	1,15±0,10	0,99±0,09	1,17±0,12	0,98±0,09
Желчные кислоты, ммоль/л	В	29,40±1,21	33,10±0,88	29,60±1,23	37,90±0,98* [#]
	С	7,61±0,31	8,321±0,350	7,63±0,33	8,29±0,32
ХХК	В	5,04±0,21	8,03±0,23*	5,06±0,21	9,40±0,34* [#]
	С	6,62±0,26	8,30±0,24*	6,52±0,26	8,46±0,26*
Белок, г/л	В	5,39±0,28	4,15±0,15*	5,37±0,26	4,09±0,15*
	С	4,22±0,23	3,61±0,14	4,20±0,21	3,56±0,13
СРП, г/л	В	0,74±0,08	0,44±0,04*	0,72±0,08	0,22±0,02* [#]
	С	0,160±0,001	0,080±0,005*	0,14±0,01	0,040±0,005* [#]
рН, Ед	В	6,23±0,11	7,04±0,12*	6,21±0,11	7,38±0,12*
	С	7,05±0,12	7,03±0,11	7,03±0,12	7,07±0,11
Сиаловые кислоты, мкмоль/л	В	3,22±0,15	2,27±0,18*	3,20±0,15	2,09±0,18*
	С	2,53±0,11	1,38±0,12*	2,55±0,11	1,34±0,12*

Примечания: 1. В – пузырная желчь; С – печеночная желчь.

2. $p < 0,05$; * достоверно при сравнении идентичных показателей в группах; # после лечения между группами.

больных 1-й группы. Следовательно, применяемое лечение у больных ХБХ обеих групп способствовало улучшению коллоидных и биохимических свойств желчи со снижением литогенных факторов. Однако у больных, пролеченных предложенным методом, восстановление биохимического состава желчи было более выражено и сопровождалось значительным повышением содержания холатов и холатохолестеринового коэффициента, а соответственно и мицеллярных свойств желчи, что благоприятно влияло на функциональное состояние пищеварительного тракта.

Анализ полученных результатов показывает, что лечение больных ХБХ в стадии неполной ремиссии в санаторных условиях должно проводиться с учетом варианта те-

чения заболевания и дифференцированного применения физиотерапевтических схем лечения в комбинации с использованием фитопрепаратов в виде настоев или таблетированных средств.

Выводы

Дифференцированное применение гепабене в комбинации с физиотерапевтическим лечением у больных хроническим бескаменным холециститом со смешанной дискинезией желчного пузыря и наличием хронического реактивного гепатита вызывает выраженный положительный лечебный эффект с восстановлением функционального состояния билиарного тракта и биохимического состава желчи.

Список литературы

1. Доценко А.П., Чинченко Е.И., Квелашвили Д.В. Бескаменный холецистит. К.: Здоров'я, 1990. 112 с.
2. Циммерман Я.С. Очерки клинической гастроэнтерологии. Пермь: Изд-во Пермск. ун-та, 1992. 336 с.
3. Логинов А.С. Современные проблемы клинической гастроэнтерологии. Тер. архив 1991; 2: 4–9.
4. Перерва А.Н., Мунтян С.А. Определение вязкости желчи у больных хроническим холециститом. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1996; 6, 4: 226.
5. Рубенс Ю.П., Эрика Е.В., Селезнев Ю.В. Индексы литогенности желчи: методы определения, клиническая доступность, информативность. Клин. медицина 1992; 70, 7–8: 39–41.
6. Маев И.В., Вьючнова Е.С. Использование растительного гепатопротектора ЛИВ-52 в лечении заболеваний печени и желчевыводящих путей. Сб. статей. М., 2003: 1–9.
7. Айдакин В.И., Осадчук Т.К., Осадчук А.М. Эффективность препарата гепабене в терапии больных с дисфункцией желчного пузыря. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2003; 5, 13: 101.

ВПЛИВ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН БІЛІАРНОГО ТРАКТУ І БІОХІМІЧНИЙ СКЛАД ЖОВЧІ ПРИ ХРОНІЧНИХ ХОЛЕЦИСТИТАХ

В.М. Хворостінка, А.Є. Степанов

В умовах гастроентерологічного відділення курорту «Березівські мінеральні води» проведено обстеження 38 хворих на хронічний холецистит із змішаною дискінезією жовчного міхура та хронічним реактивним гепатитом у динаміці лікування. Установлено виражений лікувальний ефект у 19 хворих, пролікованих із застосуванням гепабене в комбінації з фізіотерапевтичними засобами, у порівнянні з ідентичною групою хворих, пролікованих традиційним способом. Підтверджено, що гепабене викликає жовчогінну дію, нормалізує функціональний стан жовчного міхура, та доведено його вплив на відновлення біохімічного складу жовчі при хронічних холециститах.

Ключові слова: хронічний холецистит, хронічний реактивний гепатит, гепабене.

INFLUENCE OF PATHOGENETIC THERAPY ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE BILIARY TRACT AND BILE BIOCHEMICAL COMPOSITION IN CHRONIC CHOLECYSTITIS

V.N. Khvorostinka, A.E. Stepanov

Thirty-eight patients with chronic cholecystitis with mixed dyskinesia of the gallbladder and chronic reactive hepatitis were studied during the treatment at gastroenterology department of Berezovskie spa. Marked therapeutic effect was noted in 19 patients treated with Hepabene in combination with physiotherapeutic procedures when compared with a similar group of patients treated using traditional methods. Hepabene was proved to produce cholagogue effect, normalize the functional state of the gallbladder and restore biochemical bile composition in chronic cholecystitis.

Key words: chronic cholecystitis, chronic reactive hepatitis, Hepabene.

Поступила 07.11.03

«ОСОБЛИВІ ІШЕМІЧНІ СИНДРОМИ»: ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА Й ПЕРСПЕКТИВИ ТЕРАПЕВТИЧНИХ ПІДХОДІВ ДО НИХ

*П.Г. Кравчун, О.І. Шушляпін, Л.Г. Кононенко,
О.В. Ломакіна, М.А. Тучінська*

Харківський державний медичний університет

Проаналізовано патофізіологічні стани порушення регіонарного і системного коронарного кровотоку – «особливі ішемічні синдроми», виходячи з уявлень щодо метаболізму міокарда і нейрогуморальної регуляції в аспекті гемодинамічних розладів. Запропоновано нові підходи до вибору протекторів ішемізованого міокарда, які разом з класичною терапією ІХС (ІАПФ, нітрати, антагоністи кальцію) сприятимуть патогенетичній корекції коронарного кровообігу з одночасною протекцією міокарда.

Ключові слова: «особливі ішемічні синдроми», ішемічна хвороба серця, протектори ішемізованого міокарда.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) з дисфункцією лівого шлуночка виникає внаслідок гострої ішемії міокарда, гібернації або гострого інфаркту міокарда, які зрештою можуть призвести до розвитку серцевої недостатності (СН).

Ішемія міокарда – це недостатність кисню та енергетичних субстратів, нездатність клітин виводити ушкоджуючі субстрати, такі як лактат, двоокис вуглецю, що призводять до розвитку зниженої механічної функції міокарда, тобто до його дисфункції.

Етіологічним фактором у 60 % хворих з дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) і СН є ІХС. У свою чергу, дисфункція ЛШ може виникнути внаслідок ушкоджень кардіоміоцитів при гострому інфаркті міокарда, при так званому приголомшеному міокарді (постішемічній дисфункції) або при гібернації міокарда (довгостроковій дисфункції) міокарда у спокої внаслідок недостатнього коронарного кровообігу). Коли повна реперфузія досягається через 5–20 хв після гострої ішемії, то зникнення біохімічних маркерів ішемії та нормалізації коронарного кровообігу відбувається тільки через декілька годин, днів або тижнів, що розцінюється як стан приголомшеного міокарда [1].

Хронічна дисфункція міокарда ЛШ звичайно зв'язана з гібернацією міокарда. Приголомшений міокард може стати приводом до виникнення СН зі стійким порушенням його функцій. Час та поширення дисфункції ЛШ дуже варіабельні. Вона може бути періодичною у хворих зі стабільною стенокардією; тривати від декількох годин до декількох днів у хворих з нестабільною стенокардією; від декількох тижнів до декількох

місяців у хворих з гібернацією, або виникає ішемічна дисфункція, яка може не виявлятися у хворих з фіброзом, в процесі ремоделювання після інфаркту міокарда.

В роботі проаналізовані різні форми ішемічного ураження міокарда на основі сучасної діагностики та диференційної діагностики «особливих ішемічних синдромів» (збірних патофізіологічних станів міокарда, що у 1996 р. Оріє об'єднав у один загальний і взаємозалежний патологічний стан) – гібернації, приголомшеного міокарда, «ішемічного прекодиціонування» міокарда тощо.

Гібернація міокарда («сплячий» міокард) – це гіпометаболічний його стан, який у даний час розглядають як імпліцитний пристосувальний наслідок патофізіологічного процесу, спрямованого на збереження енергетичного потенціалу, завдяки якому стає можливим досягнення рівноваги між потребою міокарда в кисні і доставкою його кров'ю.

Гібернація міокарда зумовлена тривалою його гіпоперфузією і спостерігається значно частіше, ніж подібні патофізіологічні стани, відомі як «оглушення» та «ішемічний прекодиціонований міокард», що вимагають у даний час нових підходів у діагностиці та лікуванні, а також визначення прогнозу основного захворювання ІХС і контролю за ефективністю ревазуляризації міокарда після аортокоронарного шунтування.

З патофізіологічної точки зору гібернація міокарда – це локальне зниження скорочувальної здатності ЛШ, коли міокардіальний кровообіг хронічно знижений і спостерігається скороминущий стан «ішемія–перфузія». Особливістю гібернації міокарда є зниження в кардіоміоцитах вмісту макро-

ергічних з'єднань – АТФ і креатинфосфату, коли останній переходить на анаеробний метаболізм, при цьому в міокарді накопичується молочна кислота [2].

Описаний при гібернації каскад метаболічних зрушень, що значно ушкоджують хід існуючих патогенетичних процесів у кардіоміоцитах, зв'язаних з утратою саркомерів і зниженням кальцієвих потоків, нагромадженням глікогену й одночасним збільшенням транспорту глюкози, а в умовах зниження потреби в інсуліні з неможливістю засвоєння глюкози, веде до дегенерації кардіоміоцитів і їх апоптозу.

Гібернація міокарда виникає при наступних відомих патологічних станах у хворих на ІХС: стабільній і нестабільній стенокардії, безсимптомній («німії») ішемії міокарда, післяінфарктному кардіосклерозі та СН. При гібернації міокарда порушення коронарного кровообігу і стан дисфункції міокарда є найбільш тривалим у хворих на стенокардію, однак, на відміну від інфаркту міокарда, вони нормалізуються після відновлення коронарного кровообігу при лікуванні нітратами, але більш надійно – після хірургічної ревааскуляризації міокарда [3].

Діагностика гібернуючого міокарда здійснюється на основі верифікації ІХС із вивченням анамнезу, клінічного і ехокардіографічного дослідження, оцінки стану дисфункції ЛШ і виявлення порушень локальної скоротності у виді гіпо-, дискінезії й асинхронного скорочення серця. Надалі – на етапі проведення стрес-ехокардіографії з фармакологічним навантажувальним тестуванням добутамінном, а потім і проведення сцинтиграфії міокарда з ^{210}Tl і $^{99\text{m}}\text{Tc}$ або позитронної емісійної томографії з 18-F дезоксиглюкозою – ставиться діагноз синдрому «гібернації» чи «оглушення» міокарда [4].

Показанням для уточнюючої діагностики вважають наступні клінічні стани: ІХС із вираженою стенокардією I–II ФК без проявів захворювання; важкі форми ІХС із ФВ < 35 %.

Протипоказанням вказаних діагностичних заходів, включаючи стрес-ехокардіографію з добутамінном, сцинтиграфію і позитронну емісійну томографію, є нестабільна стенокардія і СН, коли хворі потребують проведення ревааскуляризації міокарда з попередньо проведеною коронарографією.

У цілому діагностика гібернації міокарда у хворих на ІХС дозволяє верифікувати більш точно ступінь тяжкості ішемії і стан дисфункції ЛШ, а також більш об'єктивно оцінити користь і ризик оперативного лікування, зв'язаного з ревааскуляризацією міокарда.

При тривалому порушенні коронарного кровообігу і гіперперфузії міокарда застосу-

вання екзогенних АТФ-лонгу і неонатону (креатинфосфату) протягом одного місяця здатне відновлювати стабільний рівень ендогенного креатинфосфату, і при цьому вміст АТФ прогресивно не знижується. Життєздатність міокарда перебуває як би в «сплячому» стані, а дисфункція міокарда ЛШ цілком або частково оборотна при наступному відновленні коронарного кровообігу шляхом використання коронароактивних препаратів (ІАПФ, активатори калієвих каналів і інші) або аортокоронарного шунтування [5–8].

«Сплячий» (гібернуючий) міокард може бути причиною рефрактерності до лікувальних заходів при СН. Гібернація міокарда при стабільній стенокардії спостерігається у 20 % хворих, а при нестабільній – у 75 % хворих. Загальна тривалість гібернації міокарда (без лікування) при ІХС – від декількох днів до місяців і навіть років [5].

Гібернацію міокарда слід відрізняти від «приголомшеного» міокарда («станування»), особливістю якого є те, що локальне порушення скоротності міокарда спостерігається в умовах зниження життєздатності міокарда і носить транзиторний характер. Життєздатні і морфологічно інтактні кардіоміоцити втрачають здатність до скорочення у зв'язку з різким збільшенням кількості вільних радикалів, що приводить до ушкодження клітинних мембран, і перевантаженням кардіоміоцитів кальцієм. Остання обставина супроводжується активацією кальційзалежних протеолітичних ферментних систем і ушкодженням міофіламентів.

Локальні і більш оборотні порушення скоротності міокарда ЛШ спостерігаються при клініко-інструментальному патофізіологічному синдромі «приголомшеного» міокарда, що характеризується постішемічною дисфункцією міокарда, яка зберігається протягом декількох годин чи днів після настання реперфузії. З патофізіологічної точки зору – це пролонговане порушення систолічної і/чи діастолічної функції міокарда після короткого приступу ішемії, що не приводить до некрозу міокарда [9].

Дисфункція «приголомшеного» міокарда може мати оборотний характер за умов достатнього часу для його відновлення. Міокард, перевантажений кальцієм на початку реперфузії з одночасним порушенням скоротності м'язових білків, може мати необоротний характер. І чим тривалішим і більш тяжким був приступ ішемії, тим більш тривалішим повинен бути період відновлення скорочувальної здатності міокарда, що в остаточному підсумку може приводити до розвитку стійких і необоротних у морфологіч-

ному плані змін локального міокардіального кровотоку.

«Приголомшений» міокард може спостерігатися при ряді патологічних станів: важких приступах стабільної стенокардії; гострому інфаркті міокарда після посиленого тромболізу і відновлення коронарного кровообігу; аортокоронарного шунтування або чрезшкірної трансторакальної кардіопластики; балонної ангиопластики коронарних артерій; нестабільних формах стенокардії; після скасування важких приступів пароксизмальної суправентрикулярної тахікардії, тріпотіння передсердь або шлункової тахікардії; при важких проявах гострої, підгострої і хронічної серцевої недостатності [10].

Існує ряд диференційних ознак приголомшеного та гібернуючого міокарда, які наведені в табл. 1. Однак на практиці таку діагностику реалізувати не завжди можливо. Відмінною рисою гібернуючого міокарда є наявність так званого резидуального інотропного резерву, який виявляється при проведенні ехокардіографії з внутрішньовенним введенням добутаміну. Поліпшення сегментарної інотропної функції під час введення цього препарату є відзнакою життєдіяльного міокарда. Однак при дуже зниженій фракції викиду (ФВ < 30 %) інотропний ефект може бути відсутній, незважаючи на життєдіяльність міокарда.

Таблиця 1. Диференційні ознаки приголомшеного та гібернуючого міокарда

Ознаки	Приголомшений міокард	Гібернуючий міокард
Умови, при яких виникає дисфункція	Під час реперфузії, після транзиторної ішемії	На протязі хронічної гіперфузії
Базальний коронарний кровообіг	В нормі або близький до неї	Критично знижений в стані спокою
Метаболізм	Біохімічні прояви ішемії	Відсутність маркерів ішемії
Оборотність дисфункції	Спонтанна	Після ревазуляризації
Клінічний стан, при якому виникає дисфункція	Стабільна, нестабільна стенокардія, німа ішемія, рання реперфузія при ІМ, АҚШ, ПТКА	Дифузний та постінфарктний кардіосклероз, нестабільна стенокардія
Умови виникнення ЛШ-недостатності	Присутність коротких інтервалів між епізодами ішемії	Постійна присутність ішемії

Ще один варіант «особливого ішемічного синдрому» – це так зване «ішемічне прекодиціонування», тобто здатність міокарда протистояти ішемічному впливу повторюваних короточасних епізодів субтотальної ішемії, що чергуються з періодами реперфузії. Міокард здатний протистояти ішемії, більш тривалим її епізодам і захищати себе від інфаркту. В результаті повторюваних короточасних епізодів ішемії створюються умови, що дозволяють міокарду адаптуватися і краще переносити епізоди більш тривалої ішемії завдяки ендогенній – самоорганізуючій кардіопротекції.

Доведено існування так званих «вікон» прекодиціонування: перше «вікно» відкривається відразу після ішемії і захищає міокард від подальшої ішемії протягом двох годин; друге «вікно» відкривається трохи пізніше, коли його захисні властивості можуть виявляти себе близько 72 годин; у цей час міокард здобуває виражену стійкість до ішемії [11].

Метод поліпшення реалізації механізму «прекодиціонування» з одночасним введенням екзогенного креатинфосфату (неонатону) дозволив знизити кількість прийнятого хворими на ІХС нітроглицерину. Дипіридабол (курантил) здатний підсилювати феномен «розігріву» у хворих на ІХС при парних навантажувальних пробах.

Регіональна та тотальна дисфункція ЛШ розглядається нами з позиції ІХС і перенесеного хворими інфаркту міокарда, коли застосування ІАПФ та нітратів позитивно впливало на стан ремоделювання серця, гіпертрофію міокарда, функцію ендотелію, процеси підвищення сироваткової активності про- і антизапальних цитокинів (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ІЛ-4). В наших дослідженнях у цих хворих на ІХС спостерігалось порушення систолічної функції ЛШ (збільшення кінцево-діастолічного і кінцево-систолічного об'єму ЛШ, зниження фракції викиду), тісно зв'язані зі зростанням сироваткової кон-

центрації прозапальних (ФНП- α , ІЛ-1 β) і антизапальних цитокинів (ІЛ-4).

При виражених стадіях ХСН (III–IV ФК), обумовленої ІХС, імунозапальна активність зв'язана з активацією нейрогуморальних факторів підвищення концентрації циклічних нуклеотидів і ендотеліну 1. Концентрація ФНП- α зростала в міру прогресування ХСН у хворих III–IV ФК.

Стандартна терапія ХСН, обумовлена ІХС (ІАПФ, діуретики, нітрати й аспірин), не супроводжувалася достовірною зміною – позитивною динамікою цитокинів, але приводила до поліпшення систолічної функції ЛШ.

Дослідження ефектів еналаприлу малеату у разі індивідуального титрування доз і підбором «цільової» дози в комплексі з АТФ-лонгом (20 мг 3 рази на день, курсом 4 тижні) + мілдронат (10% -вий 5 мл в/в, 10 днів + 250 мг 3 рази на день внутрішньо протягом 20 днів) + еспа-ліпон (600 мг в/в капельно протягом 2 тижнів + 600 мг 2 рази на день внутрішньо протягом 2 тижнів) приводило до помітного зниження ФНП- α , ІЛ-1 β (табл. 2). Антицитокіновий ефект відбувався паралельно з поліпшенням стану хворих на ІХС із дисфункцією міокарда, приводячи до позитивної динаміки систолічної та діастолічної функції міокарда за даними кількісної ехокардіографії.

Таблиця 2. Сироваткові рівні ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ІЛ-4 у динаміці лікування в групах хворих під впливом монотерапії еналаприлу малеату (1-ша група) та з комплексом кардіопротективних препаратів (2-га група)

Показник, пг/мл	1-ша група		2-га група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ФНП- α	85,50 \pm 5,52	90,12 \pm 5,83	89,55 \pm 3,58	77,10 \pm 5,71*
ІЛ-1 β	50,30 \pm 4,34	53,45 \pm 3,67	49,29 \pm 2,34	38,18 \pm 3,47*
ІЛ-6	43,31 \pm 3,72	44,34 \pm 7,34	45,23 \pm 3,24	41,30 \pm 2,46
ІЛ-4	90,20 \pm 6,43	96,12 \pm 4,34	95,32 \pm 4,58	78,21 \pm 4,56*

* $p < 0,05$.

Нові стратегії лікування «особливого ішемічного синдрому» – «гібернації» міокарда (персистуюча міокардіальна дисфункція в стані спокою внаслідок його перфузії або приголомшеність міокарда (постішемічна дисфункція), а також їх поєднання у хворих на ІХС, ускладнену серцевою недостатністю, полягають у широкому використанні нових груп ІАПФ в комплексі з сучасними протекторами міокарда та судин – АТФ-лонгом, еспа-ліпоном, мілдронатом з одночасною оцінкою патогенетичного зв'язку про- і антизапальних цитокинів і визначенням дисфункції міокарда та зниженої пропульсивної здатності серця.

Вивчення патофізіологічних основ феномена переривчастої ішемії дозволить говорити про її кардіопротекцію, і для її посилення останнім часом почали використовувати синергетичний фармакологічний захист міокарда з застосуванням низки препаратів – активаторів калієвих каналів (нікорандилу), бета-блокаторів, нітратів, ІАПФ, неонатону, предукталу (триметазидину), мілдронату, есенціале, ліпостабілу, еспа-ліпону й антиоксидантів.

Лікування антиоксидантами – альфа-токоферолом, бета-каротином, вітамінами А та

Е, може значною мірою перешкоджати прогресуванню «оглушення» та гібернації міокарда, запобігати розвитку більш важких ускладнень ІХС – інфаркту міокарда, аритмій і СН.

Призначення кардіопротекторів різних фармакодинамічних дій дозволить розширити арсенал лікарських заходів при ішемії та серцевій недостатності з ведучим їх синдромом – гібернацією міокарда (персистуючої міокардіальної дисфункції в стані спокою внаслідок гіперперфузії), а також приглушеності міокарда (постішемічної дисфункції). Застосування ІАПФ, нітратів, поліпшуючи вазодилатацію, поряд з кардіопротективним ефектом нових груп лікарських

препаратів, запобігає розвитку приглушення міокарда та апоптозу в гібернуючих ділянках міокарда.

Висновки

Гібернація міокарда розцінюється як захисний механізм проти персистенції ішемізованого міокарда, котра сприяє його життєдіяльності і діє до того часу, поки існує гіперперфузія. Процес відновлення інотропізму міокарда проходить стадію приглушеності та процес «ішемічного прекодиціонування», зв'язаного в умовах транзиторної ішемії з експресією деяких факторів транскрипції і підвищення активності специфічних цитоплазматичних протеїнів.

Наведені дані щодо оцінки того чи іншого стану регіональної чи тотальної дисфункції міокарда дозволяють прогнозувати «гібернації» міокарда при ІХС, ускладненій серцевою недостатністю, і точніше встановлювати користь або ризик існуючих сучасних класичних фармакологічних засобів корекції коронарного кровотоку з синергетичними ефектами нових кардіопротективних засобів, спрямованих проти оксидативного стресу, на відновлення енергетичного метаболізму, корекцію нейрогуморальних зрушень.

Список літератури

1. *Лутай М.И.* Систолическая дисфункция левого желудочка у больных ИБС: клиническое значение гибернированного миокарда. Доктoр 2001; 4 (8): 30–34.
2. *Niroomand F., Kubler W.* Hibernation, stunning and ischemic preconditioning of the myocardium: therapeutic implication. Clinical investigation 1994; 72, 10: 731–736.
3. *Hayashida W., van Eyll Critian, Rousseau M.F., Pouleur H.* Effect of ranolazine on left ventricular regional diastolic function in patients with ischemic heart disease. Cardiovascular drugs and therapy 1994; 8, 5: 741–747.
4. *Charney R., Schwinger M.E., Chun J. et al.* Dobutamine echocardiography and resting-redistribution thallium-201 scintigraphy predict recovery of hibernating myocardium after coronary revascularization. Amer. Heart J. 1994; 128, 5: 864–869.
5. *Зеленін А.В., Ємельянов С.В., Тодойсинчук В.В та ін.* Лікування ішемічної хвороби серця. http://www.therapy.narod.ru/method lec-hem_ibs.htm, 2003.
6. *Bellizi M.C., Franklin M.F., Duthie G.G., James W.P.T.* Vitamin E and coronary heart disease: the European paradox. Eur. J. Clinical Nutrition 1994; 11, 11: 822–831.
7. *Singh R.B., Niaz M.A., Bisinol I. et al.* Diet, antioxidant vitamins, oxidative stress and risk of coronary artery disease: the prospective study. Acta Cardiologica 1994; XLIX, 5: 453–467.
8. *Yao Z., Gross G.J.* The ATP-Dependent potassium channel: an endogenous cardioprotective mechanism. J. Cardiovascular Pharmacology 1994; 24, Suppl 4: 28–34.
9. *Go R.T., Macintyre W. J., Saha G.B. et al.* Hybernating myocardium versus scar: severity of irreversible decreased myocardial perfusion in prediction of tissue viability. Radiology 1995; 194, 1: 151–155.
10. *Tse W.Y., Maxwell, Thomason H., Blann A. et al.* Antioxidant status in controlled and uncontrolled hypertension and its relationship to endothelial damage. Hypertension 1994; 8, 11: 843–849.
11. *Matsumori A., Yamada T., Suzuki H. et al.* Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. Brit. Heart J. 1994; 72, 6: 561–566.

«ОСОБЕННЫЕ ИШЕМИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ»: ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ПЕРСПЕКТИВА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К НИМ

П.Г. Кравчун, О.И. Шушляпин, Л.Г. Кононенко, О.В. Ломакина, М.А. Тучинская

Проанализированы патофизиологические состояния нарушений регионального и системного коронарного кровотока – «особенные ишемические синдромы», исходя из представлений о метаболизме миокарда и нейрогуморальной регуляции в аспекте гемодинамических расстройств. Предложены новые подходы к выбору протекторов ишемизированного миокарда, которые наряду с классической терапией ИБС (ИАПФ, нитраты, антагонисты кальция) будут способствовать патогенетической коррекции коронарного кровообращения с одновременной протекцией миокарда.

Ключевые слова: «особые ишемические синдромы», ишемическая болезнь сердца, протекторы ишемизированного миокарда.

«SPECIAL ISCHEMIC SYNDROMES»: PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND PROSPECT OF THERAPEUTIC APPROACHES TO THEM

P.G. Kravchun, O.I. Shushlyapin, L.G. Kononenko, O.V. Lomakina, M.A. Tuchinskaya

The pathophysiological states of disorders of regionale and systemic coronary circulations is «special ischemic syndromes is analyzed, coming from presentations on metabolism of myocardium and neurohumoral regulation in the aspect of hemodynamical disorders, and on this basis to offer new approaches to the choice of protectors of ischemic myocardium, which along with the classic therapy IHD (IACE, nitrates, antagonists of calcium) will be participating in patogenetical correction of coronal circulation of blood with simultaneous protection of myocardium.

Key words: «special ischemic syndromes», ischemic heart disease, protectors of ischemic of myocardium.

Поступила 04.07.04

ПЕДІАТРІЯ

ДИСБИОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА
ПРИ КИШЕЧНЫХ СТОМАХ И ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ
ПРИ ИХ РЕКОНСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ*А.Я. Цыганенко, Ю.В. Пащенко, Н.И. Коваленко**Харьковский государственный медицинский университет*

Представлен анализ дисбиотических расстройств у 131 больного с искусственными кишечными свищами. У 84 % детей была яркая картина дисбактериоза. Патологическая контаминация свища опасна развитием гнойно-воспалительных осложнений при реконструкции. Разработан комплекс мероприятий, включающий рациональную предоперационную подготовку, адекватную хирургическую коррекцию с учетом методик, направленных на профилактику осложнений, с использованием электроэлиминации пентоксицилина в сочетании с антибактериальными препаратами в зону анастомоза, что позволило избежать осложнений за последние 5 лет.

Ключевые слова: искусственные кишечные свищи, операции, профилактика гнойно-воспалительных осложнений.

В практике детского хирурга оперативные вмешательства при различных осложнениях острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, пороках развития кишечной трубки, реконструктивных вмешательствах на толстой кишке и аноректальной области, а также при травматических повреждениях кишечника часто завершаются выведением на переднюю брюшную стенку энтеро- или колостомы [1, 2]. Отрицательным моментом наличия кишечной стомы у ребенка являются постоянные неудобства, связанные с неуправляемым истечением жидкого кишечного отделяемого, расстройством сна. Стома инвалидизирует больных, причиняет моральные и физические страдания не только больному ребенку, но и его матери, без полноценного ухода которой за своим ребенком (особенно грудного возраста) процесс выхаживания стомированного больного значительно усложняется.

Значение нормальной микрофлоры организма велико, и особенно для растущего организма. Распределение микробов в желудочно-кишечном тракте неравномерно, основная масса содержится в толстом кишечнике. Каждому из отделов свойственна своя относительно постоянная микрофлора. В тонкой кишке микробов сравнительно мало. К факторам, обеспечивающим стерильность тонкой кишки, относятся бактерицидное действие хлористо-водородной кислоты, желудочного

сока и желчи, асептические свойства слюны, микробный антагонизм ацидофильной флоры илеоцекального отдела. Однако ведущая роль в относительном постоянстве состава аутофлоры сохраняется за функционально-морфологическим статусом слизистой оболочки тонкой кишки и физико-химическими свойствами кишечного сока. Мацерация окружающей кожи, контаминация ее патологической микрофлорой и естественными симбионтами экобиоценоза кишечной трубки переводят все операции при наружных кишечных свищах в разряд операций высокой степени инфицированности, что всегда таит в себе угрозу гнойных осложнений, наиболее опасным из которых является несостоятельность кишечных швов, встречающаяся у 1,6–12,0 % больных [3, 4]. Возникновение этих осложнений обычно связано с лечебно-тактическими ошибками на различных этапах лечения, а их профилактика требует разработки комплексной программы хирургического лечения больных данной патологией.

Таким образом, проблема хирургической реабилитации детей, уже перенесших обширные операции и требующих выполнения повторного сложного реконструктивного вмешательства, актуальна как с медицинской, так и с социальной точек зрения. Профилактика гнойно-септических осложнений в ходе проведения последней и составляет основную цель данного исследования.

Материал и методы. Проведен анализ восстановительных операций у 131 ребенка с артифицированными наружными кишечными свищами. У всех детей свищи были наложены в качестве временного лечебного пособия при невозможности проведения радикального оперативного вмешательства либо по возрастным соображениям, либо в связи с запущенностью основного заболевания. Еюностома отмечалась у 2 детей, илеостома – у 49, асцендостома – у 19, трансверзо- и сигмостома – в 30 и 31 наблюдениях соответственно. Петлевая стома зафиксирована у 42 детей, Т-образная – у 4, одноствольная концевая – у 57, двуствольная разделительная – у 28.

После стандартного обследования, включающего дополнительные микробиологические методы изучения кишечного ценоза, проводили хирургический этап реабилитации.

Результаты и их обсуждение. Из 131 больного, которым была восстановлена непрерывность кишечной трубки, только у 21 (16 %) не выявлено ни клинически, ни бактериологически нарушений микрофлоры кишечника. Всем этим детям были сформированы колостомы на левой половине толстой кишки. У остальных 110 больных (84 %) наблюдался ярко выраженный дисбактериоз кишечника. У 81 ребенка (74,3 %) этот диагноз обоснован неоднократными бактериологическими исследованиями (179).

Исследовано тонкокишечное содержимое, выделяющееся из приводящей петли кишечной стомы (чаще всего это химус подвздошной кишки). Выявлены значительные дисбиотические сдвиги, связанные с нарушением стабильности микробиоценоза и активизации потенциально патогенных микроорганизмов эндогенного происхождения. В условиях открытого внешней среде просвета тонкого кишечника на фоне тяжелой гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости, проведения массивной антибиотикотерапии, нарушений гомеостаза происходят значительные дисбиотические расстройства микрофлоры тонкой кишки, которая обладает агрессивностью к макроорганизму. Микробный ценоз характеризуется значительной пестротой, выделенная при исследованиях тонкокишечного содержимого флора характерна для толстого кишечника. У большинства обследованных детей это грамотрицательная условно-патогенная флора, которой не свойственно нахождение в тонком отделе кишечника в таком значительном количестве.

По степени тяжести развившегося дисбактериоза кишечника мы наблюдали единичные случаи (7) латентной, компенсированной формы (1 ст.) и субкомпенсированной формы

(2 ст.), когда дисбиотические изменения касаются только количественного содержания *E. coli*, качественно это полноценная в ферментативном отношении кишечная палочка, а также понижение содержания бифидобактерий. Клинически наблюдалось выделение через наружное отверстие стомы кишечного химуса желтого цвета, разжиженного, кашицеобразного, периодически с частицами непереваренной пищи, увеличением слизи. У большинства детей (74) бактериологическая картина по степени тяжести соответствовала декомпенсированной форме (3 ст.) и тяжело выраженому дисбактериозу (4 ст.). На фоне различных показателей количества *E. coli* (ферментативно полноценной *E. coli* менее 50 %) отмечено расширение видового спектра условно-патогенной микрофлоры. Наиболее часто встречались варианты ассоциаций условно-патогенной флоры: *Proteus vulgaris* + *E. coli* hemolytica; *Proteus vulgaris* + *Klebsiella*; *Pseudomonas aeruginosa* + *Enterobacter*; *Klebsiella* + *Enterobacter*; *Proteus vulgaris* + *Staphylococcus aureus*.

Клинически у стомированных детей с декомпенсированной и тяжелой формой дисбактериоза отмечается практически постоянное истечение из стомы слизисто-водянистого непереваренного кишечного содержимого от желтого до цвета «болотной тины», даже в течение суток с изменяющимися характеристиками. Выделение из стомы патологического кишечного химуса вызывает обширную глубокую мацерацию окружающей кожи, трудно поддающуюся лечению.

Независимо от сроков существования кишечной стомы, развития компенсаторных механизмов регуляции состава кишечной микрофлоры, от проводимой этиологической терапии полностью купировать проявления дисбактериоза кишечника не удается, хотя отмечается значительный и клинический и бактериологический эффект. Тем более, что малейший провоцирующий фактор (нарушение диеты, респираторная инфекция, антибактериальная терапия по поводу сопутствующего соматического заболевания) вызывает обострение дисбактериоза, вновь приводящее к интоксикации организма и обильным потерям кишечного содержимого.

Восстановление непрерывности кишечной трубки на фоне выраженных дисбиотических изменений опасно развитием гнойно-воспалительных послеоперационных осложнений, поэтому нередко откладывается восстановительная операция до стихания процесса клинически и бактериологически. Велика также опасность попадания высокоагрессивной микрофлоры при восстановлении непрерывности кишечника в отключенный

отдел кишки и развития тяжелого колита. Для предупреждения этих осложнений необходима целенаправленная санация от патогенной и условно-патогенной микрофлоры и восстановление нормального эубиоза кишечника.

Отмечено, что в адаптации таких детей значительную роль играет предоперационная подготовка, направленная на коррекцию метаболических расстройств, стабилизацию системы гомеостаза, детоксикацию и укрепление общего состояния ребенка.

С целью деконтаминации и детоксикации в предоперационном периоде на протяжении 7–10 дней детям проводили энтеросорбцию препаратом «Энтеросгель», которую при необходимости дополняли ферментотерапией и антибактериальными препаратами per os по чувствительности микрофлоры. В зависимости от локализации свища и возраста использовали антеградное промывание желудочно-кишечного тракта, в том числе с применением манитола. Параллельно проводили мероприятия по адаптации отключенных отделов кишечника с помощью клизм, электростимуляции и подкожного введения прозерина. Непосредственная предоперационная подготовка завершилась внутривенным введением зинацефа за 1 час до оперативного вмешательства.

Предоперационная местная деконтаминация свища проводится с помощью катионных антисептиков, а также озонированными растворами с концентрацией озона 8–12 мкг/л. Эти препараты обладают мощным бактерицидным воздействием на все виды микроорганизмов.

Список литературы

1. Гассан Т.А. О проблеме кишечных стом у детей периода новорожденности. *Детская хирургия* 2002; 4: 41–44.
2. Ленюшкин А.И. Хирургическая колопроктология детского возраста: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999. 366 с.
3. Цап Н.А. Послеоперационное восстановление непрерывности кишечника при энтеро- и колостомах у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1995. 22 с.
4. Воробьев Г.И., Царьков П.В. Кишечные стомы. М.: МНП, 2001. 90 с.

ДИСБИОТИЧНІ РОЗЛАДИ ПРИ КИШКОВИХ СТОМАХ І ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ЇХ РЕКОНСТРУКЦІЇ У ДІТЕЙ

А.Я. Циганенко, Ю.В. Пащенко, Н.І. Коваленко

Проаналізовано дисбіотичні розлади у 131 хворого зі штучними кишковими норицями. У 84 % дітей спостерігалась яскрава картина дисбактеріозу. Патологічна контамінація нориці небезпечна розвитком гнійно-запальних ускладнень під час реконструкції. Розроблено комплекс заходів, що включає раціональну передопераційну підготовку, адекватну хірургічну корекцію з урахуванням методик, спрямованих на профілактику ускладнень, з використанням електроелімінації пентоксифіліну в сполученні з антибактеріальними препаратами в зону анастомозу, що дозволило уникнути ускладнень за останні 5 років.

Ключові слова: штучні кишкові нориці, операції, профілактика гнійно-запальних ускладнень.

Ведущими звеньями комплексной программы профилактики несостоятельности кишечных швов и гнойных осложнений при оперативной коррекции наружных кишечных свищей у детей считаем следующие:

- рациональный выбор оперативного вмешательства;
- субоперационное озонирование брюшной полости с целью подавления дремлющей инфекции;
- применение атравматического шовного материала и асептических методик реконструкций;
- снятие нагрузки с линии швов путем профилактики пареза и уменьшения внутрикишечной гипертензии;
- эффективную антибактериальную терапию с электроэлиминацией пентоксифиллина и клиндамицина в зону анастомоза.

Благодаря указанным мероприятиям удалось избежать осложнений при реконструктивно-восстановительных операциях у детей с наружными кишечными свищами в течение последних 5 лет.

Выводы

1. При стомировании кишечника у детей в большинстве наблюдений отмечаются выраженные дисбиотические расстройства с патологической контаминацией в окружности свища.

2. Рациональная предоперационная подготовка, адекватная хирургическая коррекция с учетом методик, направленных на профилактику осложнений, позволяет оптимизировать результаты лечения искусственных наружных свищей у детей.

DISBIOTICAL DISORDERS OF ARTIFICIAL INTESTINAL FISTULAS IN CHILDREN AND PREVENTION OF RECONSTRUCTION COMPLICATIONS

A.Ya. Tsyganenko, Yu.V. Paschenko, N.I. Kovalenko

The results of disbiotical disorders investigations of 131 patients with external intestinal fistulas, were analyzed. The clinical picture of intestinal bacterial disorders was present in 84 % of cases. The pathological microbe dissemination around fistula was the main cause of purulent complications. The complex program of purulent complications prophylaxis including the use of electroelimination of pentoxylin and antibiotic to the zone of intestinal anastomosis was suggested. It has allowed to reduce the rate of purulent complications in the recent 5 years.

Key words: *external artificial intestinal fistulas, operations, purulent complications.*

Поступила 18.03.04

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА У ДІТЕЙ З ПРИРОДЖЕНИМИ ПОРОКАМИ СЕРЦЯ У ВІДДАЛЕНОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

Г.С. Сенаторова, А.Д. Бойченко, М.О. Гончарь

*Харківський державний медичний університет
Обласна дитяча клінічна лікарня, м. Харків*

Проаналізовано віддалені результати хірургічної корекції природжених пороків серця у 37 дітей з оцінкою функціонального стану міокарда. Строки післяопераційного катамнезу – від одного до 12 років. У віддаленому післяопераційному періоді у всіх дітей, які перенесли хірургічне втручання через хворобу Фалло, коарктацію аорти, та у 50 % обстежених після корекції дефекту міжшлункової перегородки визначається зниження насосної функції міокарда лівого шлуночка. При встановленні відхилень у функціональному стані міокарда має проводитись комплекс лікувально-оздоровчих заходів.

Ключові слова: *хірургічна корекція природжених пороків серця, віддалений період, доплероехокардіографія.*

Кардіологи і кардіохірурги Європи одним із головних напрямків розвитку серцево-судинної хірургії в 2000–2010 рр. вважають удосконалення діагностики та хірургічного лікування природжених пороків серця [1, 2]. Задачею кардіохірургії природжених пороків серця є не тільки врятування життя дитини, але й припинення негативного впливу пороку на її фізичний, інтелектуальний та психологічний розвиток [3]. Операції на серці тягнуть за собою створення нових анатомічних умов, які викликають різкі зміни переміщення об'ємів крові у серці, малому та великому колі кровообігу, сприяючи розвитку серцевої недостатності [4]. Успіх лікування важкого контингенту хворих з природженими пороками серця у віддаленому післяопераційному періоді визначається рядом факторів, головним з котрих є скоротлива функція міокарда (тільки нормальна насосна та скоротлива функція міокарда лівого шлуночка може забезпечити процеси адаптації серця в цілому до нових, наближених до норми умов гемодинаміки). Для вивчення насосної та скоротливої функції серця використовують різноманітні засоби, серед яких комплексна доплероехокардіографія (ДЕХОКГ) займає од-

не з провідних місць. Головна позитивна якість цього методу – неінвазивність, можливість постійного нагляду та динамічного контролю. Комплексне ДЕХОКГ-обстеження включає оцінку насосної і скоротливої функції лівого шлуночка, стан клапанного апарата, міжшлункової та міжпередсердної перегородки з ціллю визначення остаточних скидів, ступеня стенозування атріовентрикулярних і півмісяцевих клапанів з визначенням градієнта тиску, своєчасно діагностує наявність рідини у перикарді [5].

Метою дослідження було вивчення функціонального стану міокарда у дітей з природженими пороками серця у віддаленому післяопераційному періоді.

Матеріал і методи. За 2003 р. (січень–червень) у спеціалізованому кардіологічному відділенні ОДКЛ було обстежено 37 дітей (24 хлопчика та 13 дівчаток), прооперованих через природжені пороки серця, віком від 4 до 17 років. Серед них дефект міжпередсердної перегородки (ДМПП) був у 7 (18,9 %), дефект міжшлункової перегородки (ДМШП) – у 8 (21,6 %), відкрита артеріальна протока (ВАП) – у 5 (13,5 %), хвороба Фалло – у 4 (10,8 %), коарктація аорти (КоАо) – у 3

(8,1 %), комбіновані природжені пороки серця – у 10 (27,1 %). Строки післяопераційного катамнезу – від одного до 12 років. Найбільшу групу склали 43,2 % обстежених, у яких пройшло 1–3 роки після хірургічної корекції природженого пороку серця (табл. 1). Контрольну групу склали 15 здорових дітей у віці 7–9 років. Усі діти були обстежені за спеціальною кардіологічною програмою, яка включала обов'язкове ДЕхоКГ-обстеження з обчислюванням показників центральної гемодинаміки на ультразвуковому апараті «АІ-3Partner».

Таблиця 1. Строки після корекції природжених пороків серця в обстежуваних дітей

Пороки серця	Діти у віці, років			
	1–3	3–7	7–12	усього
ДМПП	3	3	1	7
ДМШП	5	2	1	8
ВАП	3	–	2	5
Тетрада Фалло	1	2	1	5
КоАо	1	2	–	3
Комбіновані	3	4	3	10
Усього	16	13	8	37
%	43,2	35,1	21,7	100

Примітка. ДМПП – дефект міжшлункової перегородки; ДМШП – дефект міжпередсердної перегородки; ВАП – відкрита артеріальна протока; КоАо – коарктація аорти.

При надходженні до стаціонара для обстеження 17 (45,9 %) дітей не мали скарг, інші 20 (54,1 %) скаржились на біль у ділянці сер-

ця після фізичного навантаження – 12 (32,4 %), приступи серцебиття – 5 (13,6 %), головний біль – 6 (16,2 %), задишку – 5 (13,5 %), підвищену стомлюваність, слабкість – 9 (24,3 %). Частіше скарги мали діти, які перенесли хірургічне втручання через хворобу Фалло та комбіновані пороки серця.

Результати. Ехокардіографічні показники, які характеризують функціональний стан міокарда лівого шлуночка у хворих після хірургічної корекції природжених пороків серця, наведені в табл. 2.

Встановлено, що у хворих, які були прооперовані через хворобу Фалло, визначається тенденція до зниження насосної функції міокарда лівого шлуночка (ФВ < 55 %, $p < 0,01$). У цієї групи обстежених та у дітей після корекції дефекту міжшлункової перегородки були одержані найбільш низькі об'ємні характеристики лівого шлуночка: КДО – ($67,6 \pm 7,1$) та ($51,6 \pm 13,51$) мл ($p < 0,05$); КСО – ($30,9 \pm 21,0$) та ($17,5 \pm 5,9$) мл ($p < 0,05$); УО – ($36,7 \pm 9,5$) та ($30,5 \pm 5,8$) мл ($p < 0,05$) відповідно. Невеликі об'єми у поєднанні з порушеною насосною функцією міокарда призводять до зниження СІ – ($2,8 \pm 0,6$) та ($2,9 \pm 1,4$) л/(хв·м²) ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. Зниження насосної функції зумовлено порушенням скоротливої здатності міокарда, що характеризується збільшенням об'єму наприкінці систоли (КСО). У хворих з відкритою артеріальною протокою, коарктацією аорти, та комбінованими пороками КСО більше, ніж у контрольній групі. Зниження скоротливої функції міокарда лівого шлуночка при хворобі Фалло у всіх пацієнтів виявляється на фоні дилатації правих порожнин серця з гіпертрофією стінок правого шлуночка. При

Таблиця 2. Середні показники, які характеризують функціональний стан міокарда лівого шлуночка ($M \pm m$)

Показник	КДО, мл	КСО, мл	УО, мл	ФВ, %	ΔД, %	СІ, л/(хв·м ²)	V_{cf}^{-1}	ХвО, л/хв
ДМПП	82,2±18,9	23,8±10,2	53,2±16,2	67,5±7,5	32,4±7,1	3,6±1,6	1,9±0,8	3,8±1,2
ДМШП	51,6±13,5	17,5±5,9	30,5±5,8	61,5±2,6	33,1±2,0	2,9±1,4	1,47±0,50	2,86±0,50
ВАП	94,3±14,1	39,4±11,4	55,0±1,8	58,4±6,8	31,0±4,9	4,5±0,7	1,9±0,5	4,5±1,3
Тетрада Фалло	67,6±7,1	30,9±2,9	36,7±9,5	53,8±6,2	28,3±3,8	2,8±0,6	1,1±0,4	2,73±0,60
КоАо	91,7±14,6	36,0±8,5	62,5±3,5	57,3±6,4	31,6±1,5	3,0±0,6	1,6±0,4	4,8±0,3
Комбін. пороки	110,8±13,7	35,7±7,5	71,7±6,9	65,1±4,7	32,1±2,6	3,7±0,3	1,5±0,3	4,8±0,5
Контроль	87,5±10,1	32,8±3,4	52,8±7,3	63,5±3,5	33,9±1,7	3,4±0,6	1,7±0,2	3,6±0,3

Примітка. КДО – кінцево-діастолічний об'єм, $p < 0,05$; КСО – кінцево-систолічний об'єм, $p < 0,05$; УО – ударний об'єм, $p < 0,05$; ФВ – фракція викиду, $p < 0,01$; ΔД – ступінь скорочення передньозаднього розміру лівого шлуночка у систолу, $p < 0,05$; СІ – серцевий індекс, $p < 0,05$; V_{cf}^{-1} – швидкість циркуляторного скорочення волокон міокарда, $p < 0,001$; ХвО – хвилинний об'єм, $p < 0,05$. Достовірність у порівнянні з контрольною групою.

дефекті міжшлункової перегородки у 3/4 дітей визначається дилатація правих камер серця, у двох – підвищення тиску у стволі легеневої артерії. У двох дітей була зафіксована реканалізація міжшлункової перегородки при дефекті такої та комбінованому порозі серця. Дилатація лівих камер з гіпертрофією стінок лівого шлуночка спостерігалось у всіх хворих з коарктацією аорти. У поєднанні з указаними морфологічними змінами у 21,6 % дітей визначені малі аномалії серця (аберантні хорди, пролапси клапанів), що зумовлювали іноді шуми при аускультатії.

Для оцінки скоротливої функції міокарда лівого шлуночка розраховують ще два індекси: ступінь скорочення передньозаднього розміру лівого шлуночка у систолу (у нормі цей показник у дітей складає $(35,1 \pm 5,4) \%$ [6]) та циркуляторного скорочення волокон міокарда, у дітей у нормі середнє значення цього показника складає $(1,46 \pm 0,1) \text{ с}^{-1}$. При зниженні скоротливості міокарда лівого шлуночка значення обох індексів зменшуються, причому найбільш чутливим показником вважається циркуляторне скорочування волокон міокарда ($p < 0,05$) [7]. Після корекції тетради Фалло у віддаленому періоді визначається зниження обох показників, що можна вважати як несприятливу прогностичну ознаку. У дітей з дефектами між-

шлункової та міжпередсердної перегородки, відкритою артеріальною протокою, комбінованими пороками обидва індекси не відрізнялись від відповідних показників у контрольній групі.

Отже, аналізуючи ехограми хворих після корекції природжених пороків серця, необхідно звертати увагу на стан насосної та скоротливої функції міокарда лівого шлуночка. Саме низькі об'єми і серцевий індекс лівого шлуночка об'єктивно характеризують синдром низького серцевого викиду, що спостерігався після корекції хвороби Фалло та коарктації аорти.

Висновки

1. У віддаленому післяопераційному періоді у всіх дітей, які перенесли хірургічне втручання через хворобу Фалло, коарктацію аорти, та у 50 % обстежених після корекції дефекту міжшлункової перегородки визначається зниження насосної функції міокарда лівого шлуночка.

2. Усім дітям з природженими пороками серця після корекції слід обов'язково проводити ДЕХОКГ-обстеження в динаміці спостереження.

3. При встановленні відхилень у функціональному стані міокарда має проводитись комплекс лікувально-оздоровчих заходів.

Список література

1. Бокерія Л.А., Стрижакова Л.Л., Юшкевич Т.І. Реализация прогноза развития основных направлений сердечно-сосудистой хирургии в НЦССХ им. А.Н. Бакулева. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 1999; 6: 136–142.
2. Gop T.H. Common congenital heart defect. The value of early deflection. A Aust Fam Physician 2000; 5: 429–431.
3. Туманян М.Р., Горячева Т.Г., Муратова Т.И. Нейропсихологический статус пациентов в отдаленном периоде после радикальной коррекции тетрады Фалло, выполненной в раннем возрасте. Кардиология 2001; 9: 26–28.
4. Юновидова Л.И., Селиваненко В.Т., Мартаков М.А. Изменения эритроцитов в процессе радикальной коррекции врожденных и приобретенных пороков сердца. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2001; 3: 49–52.
5. Бокерія Л.А., Лобачева Г.В., Сокольская Н.О. и др. Функциональное состояние миокарда у больных с врожденными пороками сердца в раннем послеоперационном периоде. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2001; 5: 4–10.
6. Воробьев А.С., Бутаев Т.Д. Клиническая эхокардиография у детей и подростков. СПб.: Спец. литература, 1999. 423 с.
7. Струтынский А.В. Эхокардиограмма: анализ и интерпретация. М.: МЕДпресс-информ, 2001. 206 с.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА В ОТДАЛЕННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

А.С. Сенаторова, А.Д. Бойченко, М.А. Гончарь

Проведен анализ отдаленных результатов хирургической коррекции врожденных пороков сердца у 37 детей с оценкой функционального состояния миокарда. Срок послеоперационного катамнеза – от одного до 12 лет. В отдаленном послеоперационном периоде у всех детей, которые были оперированы по поводу болезни Фалло, коарктации аорты, и у 50 % обследованных после коррекции дефекта межжелудочной перегородки определяется снижение насосной функции миокарда левого желудочка. При установлении отклонений в функциональном состоянии миокарда должен проводиться комплекс лечебно-оздоровительных мероприятий.

Ключевые слова: хирургическая коррекция врожденных пороков сердца, отдаленный период, доплероэхокардиография.

FUNCTIONAL CONDITION OF A MYOCARDIUM AT CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASES IN THE REMOTE POSTOPERATIVE PERIOD

G.S. Senatorova, A.D. Boychenko, M.A. Gonchar

The analysis of the remote results of surgical correction of congenital heart diseases at 37 children with an estimation of a functional condition of a myocardium is lead. The term of postoperative catamnesis is 1 to 12 years. In the remote postoperative period at all children who were operated concerning illness Fallot, coartaction aortas and at 50 % surveyed after correction DIVP, decrease in pump function of a myocardium left ventricle is defined. At an establishment deviation in a functional condition of a myocardium the complex of medical-improving actions should be carried out.

Key words: *surgical correction of the congenital heart diseases, remote period, Doppler echocardiography.*

Поступила 07.08.03

ВКЛАД ОТДЕЛЬНЫХ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
В ФОРМИРОВАНИЕ ЗАТЯЖНЫХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ
БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ*A.C. Senatorova, O.L. Logvinova, N.P. Buzhinskaya**Харьковский государственный медицинский университет*

Изучение анамнеза, клинических и лабораторно-инструментальных данных у 58 детей показало, что патологическое течение беременности, неблагоприятный интранатальный период, нерациональное искусственное вскармливание, наличие врожденной дисплазии соединительной ткани, хронических очагов инфекции верхних отделов респираторного тракта, а также неадекватная антибактериальная терапия являются факторами риска формирования затяжных и рецидивирующих бронхолегочных заболеваний. Выявлено, что возможными этиопатогенетическими механизмами затяжного развития патологического процесса является персистенция ассоциативной микрофлоры и сниженная способность к фагоцитозу иммунокомпетентных клеток.

Ключевые слова: *затяжные и рецидивирующие бронхолегочные заболевания, этиология, бронхоальвеолярные смывы.*

Среди респираторной патологии ведущие позиции начинают занимать заболевания с затяжным и рецидивирующим течением. Известно, что причиной длительного течения заболеваний органов дыхания может быть недостаточность защитных барьеров и нарушение дренажной функции бронхов. Что касается недостаточности защитных барьеров респираторного тракта, данные литературы противоречивы. Некоторые ученые объясняют затяжное и рецидивирующее течение врожденным иммунодефицитным состоянием [1], другие – рассматривают его как следствие персистенции оппортунистической инфекции, которая способствует трансформации внутренних структур настолько, что клетка – эффектор – как первая линия защиты неспособна активироваться и уничтожать вновь поступающие агенты [2]. Кроме того, в литературе приводятся данные о том, что применение длительных курсов антибиотиков снижает функцию паренхиматозных органов, при этом возникает ряд дисбалансов

в соотношении иммунокомпетентных клеток и биологически-активных веществ, что ведет к малоэффективной санации бронхиального дерева и, как следствие, к затяжному течению [3]. Ряд авторов считают, что воспалительные изменения нарушают дренажную функцию бронхов [4]. Воспаление способствует отеку, бронхоспазму и дискризии, что осложняет эвакуацию слизи и формирует условия для развития бронхогенной инфекции. Таким образом, еще более нарушается дренажная функция бронхов, что способствует длительному течению бронхолегочной патологии у детей. Необходимо разработать достаточно эффективные способы терапии и профилактики рецидивов затяжных бронхолегочных заболеваний.

Целью исследования было изучить факторы риска и причины формирования затяжных и рецидивирующих бронхолегочных заболеваний у детей.

Материал и методы. Обследовано 58 детей в возрасте от одного года до 14 лет с обо-

стрием рецидивирующего (34) и хронического бронхита (15), а также с затяжными формами пневмонии (9). Для сравнения обследовано 20 детей, больных острой бронхолегочной патологией. Диагноз верифицирован согласно классификации, принятой на Украинском съезде пульмонологов и фтизиатров (1998 г.).

Все дети обследованы по единой программе, которая включала тщательный сбор анамнеза, анализ клинических и лабораторно-инструментальных данных. Каждому ребенку проводилось бронхоскопическое исследование в суспензии бронхоальвеолярных смывов (БАС), подсчитывался цитоз, выявлялось соотношение различных клеточных элементов (цитограмма) [5, 6]. Детям было проведено микробиологическое исследование, а также проанализирована поглотительная функция лейкоцитов, выделенных из смывов [7, 8]. Полученные результаты статистически обрабатывали, сравнили с нормативными показателями клеточного состава и свойств БАС, рекомендованной рабочей группой Европейского респираторного общества (1990).

Результаты и их обсуждение. При поступлении в стационар все дети из основной группы предъявляли жалобы на частый и малопродуктивный кашель. Результаты исследования анамнестических данных представлены в табл. 1.

У детей с острой бронхолегочной патологией без признаков бронхообструкции кашель также был малопродуктивным, но уже на 2–3-й день после лечения он становился влаж-

ным, если же имели место обструктивные нарушения, то навязчивый кашель с трудноотделяемой мокротой сохранялся еще в течение 2–3 недель. У 29 (50 %) детей из основной группы длительность болезни составляла 5–6 лет; у 15 (26 %) – 2–3 года и у 14 (24 %) – 4–5 лет. Обострение носило затяжной характер, а рецидивы наблюдались ежемесячно у 9 (15 %) детей, ежеквартально – у 38 (66 %) и 2–3 раза в год – у 11 (19 %).

У всех больных, тяжесть состояния была обусловлена интоксикационным и/или бронхообструктивным синдромом. При осмотре практически у всех детей с затяжными формами бронхолегочной патологии выявлены бледность кожных покровов и периорбитальные тени. У 39 (68 %) больных отмечалось дисгармоничное физическое развитие из-за отставания в массе тела и признаки дисплазии соединительной ткани в виде деформации грудной клетки, сколиотической осанки. Полиаденопатия с преимущественным вовлечением лимфатических узлов области головы и шеи выявлена у 42 (72 %) детей, что расценивалось как реакция лимфатической системы на хроническую патологию уха, горла и носа.

Физикальные изменения со стороны бронхолегочной системы наблюдались у всех детей в основной группе: при перкуссии легочной звук с коробочным оттенком имел место у 64 % больных, а у трети (34 %) – умеренное притупление в паравerteбральных и нижних отделах грудной клетки. Ослабленное дыхание с удлиненным выдохом выслу-

Таблица 1. Данные анамнеза у детей с затяжной и острой бронхолегочной патологией

Анамнестические данные	Основная группа		Контрольная группа		p
	число детей	%	число детей	%	
Патологическое течение беременности	51	88	5	24	<0,01
Фетоплацентарная недостаточность, анемия	43	74	4	18	<0,01
Беременность на фоне угрозы прерывания, гестоза I–III ст.	21	37	2	12	<0,05
Неблагоприятный интранатальный период:					
медикаментозная стимуляция родовой деятельности	50	86	9	44	<0,05
кесарево сечение	5	8	–	–	
акушерское пособие в родах	7	12	–	–	
Вскармливание:					
естественное	19	32	11	52	<0,05
искусственное неадаптированное	39	68	10	48	<0,05
Отягощенная наследственность по бронхолегочной патологии:					
респираторный аллергоз	37	64	2	12	<0,01
хронический бронхит	20	34	4	18	<0,05
Тубинфицировано	16	28	–	–	
Вираз туберкулиновой реакции	8	14	–	–	
Хроническая ЛОР-патология	39	68	6	30	<0,05

шивалось у 36 % детей, жесткое – у 64 %. У всех детей с хронической бронхолегочной патологией отмечались сухие и влажные хрипы. У 56 % – выслушивались локальные, преимущественно в базальных отделах мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы, которые появлялись и исчезали в течение дня. Обострение заболевания у этих больных длилось более двух месяцев и трудно поддавалось терапии. Физикальные изменения в легких у детей из контрольной группы в среднем сохранялись в течение 10–14 дней.

По данным клинического исследования крови, у 39 (68 %) детей основной группы отмечен сдвиг лейкоцитарной формулы влево и у 35 (60 %) – ускорение СОЭ. У 15 (26 %) больных имел место лейкоцитоз; у трети детей определялась эозинофилия. При исследовании функции внешнего дыхания в основной группе больных выявлены обструктивные изменения 2–3-й степени у 43 (74 %) детей, смешанный тип вентиляционных нарушений 1–2-й степени – у 11 (20 %). При бронхоскопическом исследовании, проведенном на 6–12-й неделе от начала обострения, отмечались воспалительные изменения со стороны слизистой бронхов в виде катарально-гнойного эндобронхита у 39 (68 %) больных, катарального – у 14 (24 %). У пятерых (8 %) детей, болеющих три года и более, обладали атрофические изменения в бронхах. Поражение носило диффузно-мозаичный характер у 34 (58 %) больных, диффузный – у 15 (26 %), и только у 9 (16 %) детей имел место дренажный эндобронхит. По результатам анализов бактериологического исследования бронхиального секрета и мокроты, у 39 (68 %) детей основной группы обладали двух- или трехкомпонентные ассоциации, среди которых доминировала кокковая флора; у 23 (40 %) – выявлена клебсиелла, синегнойная палочка и грибы рода *Candida*. У 20 (34 %) больных методами ИФА и ПЦР выявлена хламидийная и

микоплазменная инфекция. Следует отметить, что до поступления в стационар дети из основной группы получали лечение антибиотиками преимущественно пенициллинового ряда. Анализ цитограммы свидетельствовал о повышении общего количества клеток в БАС до $(9,86 \pm 3,46) \cdot 10^6$ при норме $(0,20 \pm 0,46) \cdot 10^6$ (табл. 2).

Что касается отдельных клеточных элементов, то в основной группе отмечалось достоверное увеличение лимфоцитов ($p < 0,01$), макрофаги же морфологически отличались деформированной структурой и жировой дистрофией. Микроорганизмы располагались преимущественно вне иммунокомпетентных клеток. У таких детей в составе БАС обращало внимание большое количество разрушенных клеточных элементов – до $36,4 \pm 5,1$ на 100 полноценных клеток при $14,7 \pm 4,9$ на 100 в контрольной группе ($p < 0,05$). Кроме того, выявлено увеличение количества эпителиальных клеток как в основной, так и в контрольной группе ($p < 0,01$). Однако у 9 (15 %) длительно болеющих детей имела место структурная перестройка в виде уменьшения числа реснитчатых клеток и плоскоклеточной метаплазии эпителия.

При иммунологическом исследовании крови первого уровня только у 19 детей из основной группы отмечен дисбаланс в системе иммунитета, у 20 (34 %) пациентов страдало преимущественно гуморальное звено и проявлялось снижением иммуноглобулинов классов М и G. В контрольной группе аналогичные изменения наблюдались у 6 (30 %) детей и достоверно не отличались ($p > 0,05$).

Анализ показателей фагоцитоза (табл. 3) клеток БАС у детей с затяжной бронхолегочной патологией свидетельствует о достоверном ($p < 0,05$; $0,01$) снижении числа микробов, поглощенных одной иммунокомпетентной клеткой; в макрофагальном звене отмечалось снижение и фагоцитарного индекса ($p < 0,05$).

Таблица 2. Содержание клеточных элементов в бронхоальвеолярных смывах при затяжной и острой патологии бронхов и легких ($M \pm m$)

Клетки	Нормативные показатели	Основная группа (n=58)	Контрольная группа (n=20)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
Макрофаги						
%	$68,54 \pm 2,95$	$19,95 \pm 4,37$	$13,25 \pm 3,90$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,05$
абс. число, $\times 10^6$ мл	$6,86 \pm 0,28$	$8,650 \pm 1,154$	$17,49 \pm 1,17$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
Нейтрофилы						
%	$8,0 \pm 3,0$	$64,54 \pm 4,93$	$84,50 \pm 4,34$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,05$
абс. число, $\times 10^6$ мл	$0,36 \pm 0,02$	$6,66 \pm 0,84$	$12,86 \pm 1,92$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,05$
Бронхиальный эпителий, $\times 10^6$ мл	$3,34 \pm 0,67$	$10,30 \pm 4,47$	$8,47 \pm 4,56$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,05$
Метаплазированный эпителий, $\times 10^6$ мл		$1,42 \pm 0,12$	$0,04 \pm 0,08$			

Таблиця 3. Показатели фагоцитарной способности иммунных клеток бронхоальвеолярных смывов у детей с затяжной и острой бронхолегочной патологией ($M \pm t$)

Группа	n	Фагоцитарный индекс		Фагоцитарное число	
		макрофаги	нейтрофилы	макрофаги	нейтрофилы
Основная	58	1,92±0,68	2,36±0,81	26,71±5,80	32,20±4,83
Контрольная	20	3,20±0,08	3,67±0,89	54,62±4,14	46,20±3,53
		p<0,05	p>0,05	p<0,01	p<0,05

Выводы

1. Факторами риска формирования затяжных и рецидивирующих бронхолегочных заболеваний являются патологическое течение беременности, неблагоприятный интранатальный период; отягощенная наследственность по бронхолегочной патологии и нерациональное искусственное вскармливание; наличие врожденной дисплазии соединительной ткани, хронических очагов инфекции верхних отделов респираторного

тракта; неадекватная антибактериальная терапия, без учета микробной флоры и ее чувствительности к антибиотикам.

2. Возможными этиопатогенетическими механизмами затяжного развития патологического процесса является персистенция ассоциативной микрофлоры, в том числе внутриклеточных паразитов и вирусов, которая приводит к трансформации структуры и функциональной активности клеток, снижая их способность к фагоцитозу.

Список литературы

1. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии. Иммунология 1997; 5: 7–14.
2. Яковлева Н.В. Особенности респираторных вирусных инфекций клеточного иммунитета при острой хронической бронхолегочной патологии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 1995. 50 с.
3. Федосеев Г.Б. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. Л.: Нордмед, 1998; 25: 157–159; 197–258.
4. Грובה О.М., Копьева Т.Н., Дыханов И.И., Русаков М.А. Цитология бронхоальвеолярного лаважа. Тер. архив 1991; 2: 31–35.
5. Копьева Т.Н., Шашнев Н.С., Грובה О.М. и др. Структурно-функциональная характеристика фагоцитов бронхоальвеолярных смывов при острой очаговой пневмонии. Архив патол. 1991; 7: 30–35.
6. Лифшиц Н.А. Динамика бронхоскопической картины у больных с неспецифическими заболеваниями легких. Тер. архив 1986; 2: 21–25.
7. Орлов А.В. Бронхиальный секрет: образование, выведение, изменения под влиянием лекарств. Аллергология 1999; 4: 37–42.
8. Шелест М. Бронхоальвеолярный лаваж у детей. Педиатрия 1990; 4: 94–95.

ВНЕСОК ОКРЕМИХ ЕТИОЛОГІЧНИХ ЧИННИКІВ У ФОРМУВАННЯ ЗАТЯЖНИХ І РЕЦИДИВУЮЧИХ БРОНХОЛЕГЕНЕВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ

Г.С. Сенаторова, О.Л. Логвінова, Н.Р. Бужинська

Вивчення анамнезу, клінічних і лабораторно-інструментальних даних у 58 дітей показало, що патологічний перебіг вагітності, неблагополучний інтранатальний період, нерациональне штучне годування, наявність вродженої дисплазії сполучної тканини, хронічних вогнищ інфекції, верхніх відділів респіраторного тракту, а також неадекватна антибактеріальна терапія є факторами ризику формування затяжних і рецидивуючих бронхолегеневих захворювань у дітей. Виявлено, що можливими етіопатогенетичними механізмами затяжного розвитку патологічного процесу є персистенція асоціативної мікрофлори та знижена здатність до фагоцитозу імункомпетентних клітин.

Ключові слова: *затяжні та рецидивуючі бронхолегеневі захворювання, етіологія, бронхоальвеолярні змиви.*

CONTRIBUTION SEPARATE ETIOLOGY FACTOR IN FORMATION PROLONG AND RECIDIVATING AT CHILDREN

A.S. Senatorova, O.L. Logvinova, N.R. Buginska

Studying of the anamnesis the clinical and laboratory-tool data at 58 children has show that pathological current of pregnancy adverse intranatal period, irrational article feeding, congenital dysplasia, the chronic centers of an infection of the respiratory path, inadequate antibacterial therapy – are risk factor of formation prolong and recidivating at children. Possible etiopathogenetic mechanism of pathological process is associative flora and the reduced ability for fagocitosis.

Key words: *prolong and recidivating bronchopulmonary disease, etiology, bronchoalveolar lavage.*

Поступила 07.08.03

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА
В КРОВИ БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ*И.З. Каримов**Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского*

Исследовано содержание С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови у 44 больных острым вирусным гепатитом А и В и 11 – с обострением холецистопанкреатита. Забор крови у больных проводился при госпитализации, в разгар болезни и периоде реконвалесценции. Показано повышение содержания С-реактивного белка в крови в остром периоде у больных острым вирусным гепатитом в 10–15 раз (более выраженное при вирусном гепатите В) и у больных с обострением хронического холецистопанкреатита в 15–20 раз. Мониторинг уровня С-реактивного белка в крови в динамике заболевания может быть полезен для дифференциальной диагностики в первые дни желтухи, а также для прогноза течения заболевания.

Ключевые слова: *острый вирусный гепатит, С-реактивный белок, патогенез, прогноз.*

В основе широкого спектра клинических проявлений вирусного гепатита от латентных до прогрессирующих форм, наряду с вирусно-иммуногенетическими взаимодействиями, имеет место реализация компенсаторно-приспособительных и резервных возможностей организма. Степень воспалительно-некротической активности острого вирусного гепатита (ОВГ) определяется цитолизом и воспалительными изменениями в печени. При данной патологии следует учитывать существенную особенность гепатитов, при которых органом-мишенью служит печень, занимающая ключевые позиции в поддержании гомеостаза и реализации специфического острофазного ответа. В связи с этим выявление реакции С-реактивного белка (СРБ) как печень-специфического острофазного белка представляет особый интерес.

Считается, что главной функцией СРБ у млекопитающих является иммунорегуляторная, изменяющая иммунные и неспецифические реакции и обеспечивающая кооперацию между ними [1–3]. Тест количественного определения СРБ в крови получил широкое распространение в клинической лабораторной практике для диагностики и мониторинга при различных заболеваниях (в ревматологии, пульмонологии, гематологии, хирургии, кардиологии, урологии и др.), а также для оценки активности воспалительного процесса, выбора адекватного лечения, контроля и прогноза болезни.

Имеются убедительные данные о том, что названный белок имеет большое прогностиче-

ское значение, а также информативен при мониторинге эффективности антимикробного лечения инфекционных больных и осложнений, связанных с инфицированием. Так, значения СРБ коррелировали с уровнем паразитемии при малярии [4], обострении хронического вирусного гепатита В и С [5]. СРБ оказался наиболее надежным маркером при диагностике и мониторинге эффективности лечения бактериальной пневмонии [6], инфекции мочевыводящих путей [7], бактериальном менингите [8, 9], бактериальных гастроэнтеритах [10]. Концентрация СРБ в ликворе намного выше при бактериальном менингите, чем при вирусном [11]. Динамика содержания СРБ у больных аденовирусной инфекцией, не осложненной бактериальной инфекцией, была аналогична таковой при воспалительной реакции бактериального генеза [12].

СРБ посвящен довольно большой объем исследований, но в доступной литературе имеются единичные работы о роли СРБ в неспецифических защитных и иммунных реакциях организма при острых инфекционных заболеваниях и, в частности, при ОВГ. Возможно, это связано с общепринятым мнением, что вирусная инфекция незначительно влияет на уровень СРБ, а его эффекты проявляются только при появлении сопутствующей бактериальной инфекции или иммунокомплексной патологии. Остается неясным, связан ли синтез СРБ с прогрессированием ОВГ.

Целью данного исследования явилось изучение изменения содержания в крови СРБ при наличии желтушного синдрома у

больных с острым вирусным гепатитом А и В (ОВГА, ОВГВ), обострением хронического холецистопанкреатита (ОХП), а также выяснение роли этого белка в диагностике и прогнозе заболевания. Возможность прогнозировать характер патологического процесса у больного в первые дни желтухи имеет принципиальное значение в связи с необходимостью дифференцированного подхода к патогенетической терапии. Особенно важно учитывать и то, что на начальных этапах болезни бывает довольно сложно дифференцировать желтухи инфекционного генеза от желтух, связанных с ОХП, когда анамнез и биохимические показатели не всегда четко позволяют сформировать диагностическое суждение, а выполнение иммунологических анализов требует определенного времени.

Материал и методы. Всего под нашим наблюдением находилось 55 больных 1 и 2-го инфекционного отделения 7-й городской больницы г. Симферополя. Из них 44 больных с ОВГ типа А (26) и В (18) и 11 – с ОХП (не калькулезный). Возраст больных 18–55 лет, мужчин – 31 и женщин – 24. У всех больных отмечалось среднетяжелое течение. Степень тяжести оценивали на основании клинических данных, степени интоксикации, биохимических показателей – билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), альфа-амилаза и др. В группах сравнения больные по полу были распределены равномерно. Контролем служили практически здоровые люди аналогичного возраста (17 чел.).

Этиологическая идентификация типа ВГ проводилась серологическим методом – ИФА, РОПГА. Для ИФА использовали тест-системы НПО «Диагностические системы» (г. Н. Новгород) и «Векогеп-А» ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Для учета реакции ИФА использовали ИФА-анализатор ОЭП Московского НПО «Опτικο-электронные приборы». Для реакции обратной пассивной гемагглютинации использовали набор НПО «Диагностические системы» (г. Н. Новгород). Содержание СРБ в сыворотке крови больных в динамике заболевания (в остром периоде – при госпитализации, в разгар бо-

лезни, в периоде реконвалесценции) определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини [13]. Специфические антитела к электрофоретически чистому СРБ предоставлены НИИЭМ РАМН (Санкт-Петербург). Для математической обработки исследуемых данных использовали методы описательной статистики, t-критерий Стьюдента для парных сравнений и некоторые методы непараметрической статистики [14].

Результаты и их обсуждение. Исследования показали, что содержание СРБ в крови больных ОВГ увеличивается в остром периоде в 15–20 раз, при ОХП – в 30 раз (табл. 1). В разгар заболевания в группах больных с ОВГА на фоне повышения общего билирубина до (127,5±43,6) мкмоль/л и АЛТ до (4,6±1,5) мккат/л, а у больных ОВГВ до (164,3±71,5) мкмоль/л и (5,1±1,8) мккат/л соответственно уровень СРБ в крови значительно снижался, но оставался заметно выше нормы. В группе больных с ОХП также отмечалось снижение СРБ в крови, но на фоне несущественного повышения билирубина – до (115,3±52,2) мкмоль/л и АЛТ до (3,4±1,1) мккат/л, что, вероятно, обусловлено присутствием бактериального агента в этиопатогенезе ОХП.

Следует отметить, что подавляющее большинство больных во всех группах выписывались из стационара в периоде ранней реконвалесценции, когда наступало клиническое выздоровление и снижение общепринятых биохимических показателей [билирубин – (19,5±4,2) мкмоль/л; АЛТ – (0,7±0,3) мккат/л]. В этом периоде уровень СРБ в группе больных с ОВГА и ОХП приближался к норме, в то время как у больных ОВГВ оставался значительно выше уровня у здоровых людей. При этом время пребывания в стационаре больных с ОВГВ было наиболее длительным. Можно полагать, что у больных с ОВГВ, несмотря на клиническое выздоровление, сохраняются воспалительные явления в печени на довольно высоком уровне. Следовательно, больные, перенесшие ОВГВ, нуждаются в более пристальном наблюдении в периоде реабилитации, а наряду с определением обще-

Таблица 1. Содержание С-реактивного белка в сыворотке крови больных острым вирусным гепатитом (ОВГ) А и В и с обострением хронического холецистопанкреатита (ОХП) в динамике заболевания, ($M \pm t$) г/л

Период	ОВГА (n=26)	ОВГВ (n=18)	ОХП (n=11)
При госпитализации	0,113±0,045 [#]	0,156±0,038 [#]	0,215±0,074 [#]
Разгар заболевания	0,086±0,025 [#]	0,074±0,031 [#]	0,154±0,048 [#]
Ранняя реконвалесценция (при выписке из стационара)	0,024±0,017	0,053±0,014*	0,011±0,005

Примечания. 1. В контроле (n=17) СРБ=(0,010±0,004) г/л.

2. * p<0,05; # p<0,001.

принятых биохимических показателей, в это время целесообразно проводить мониторинг содержания СРБ в крови.

Наше внимание привлек тот факт, что, вопреки ожиданию, средние значения уровня СРБ при ОВГВ оказались несколько ниже, чем при ОВГА, в разгаре заболевания, когда в крови отмечались наиболее высокие показатели билирубина и АЛТ (табл. 1). Далее мы разделили группы больных с ОВГ в зависимости от максимальных и минимальных значений СРБ в этом периоде заболевания (табл. 2).

Таблица 2. Средняя длительность пребывания в стационаре больных острым вирусным гепатитом А и В в зависимости от минимальных и максимальных значений С-реактивного белка в крови в период разгара заболевания (M±m)

Показатель	n	ОВГА	ОВГВ
Содержание СРБ в крови в разгар заболевания, г/л			
min	11	0,075±0,012*	0,182±0,019*
max	15	0,098±0,022	0,222±0,031
Койкодни (среднее значение)			
min	8	19,8±3,2*	43,4±3,7*
max	10	14,5±1,6	32,6±2,5

Примечание. * p<0,05.

В группе больных ОВГА и ОВГВ, у которых в периоде разгара болезни и при максимальных значениях биохимических показателей, свидетельствующих о синдроме цитолиза и холестаза, отмечался более низкий уровень СРБ, клиническое выздоровление и нормализация биохимических показателей наступали позже. По-видимому, прогрессирующие формы гепатита характеризуются своеобразием адаптационных реакций, их несостоятельностью и истощением резервных возможностей печени и организма в целом. К тому же в условиях дефицита СРБ нарушается дифференцировка как макрофагов, так и Т-клеток, что может приводить к нарушению индукции иммунного ответа [1, 15], а это, в свою очередь, может негативно отразиться на течении ОВГ и способствовать развитию декомпенсации и хронизации процесса.

Выводы

У больных острым вирусным гепатитом А и В содержание С-реактивного белка в сыворотке крови увеличивается в остром перио-

де в 10–15 раз, причем в меньшей степени, чем при обострении хронического холецистопанкреатита, сопровождающемся повышением этого показателя в 15–20 раз. Содержание С-реактивного белка в крови больных острым вирусным гепатитом В выше, чем в крови больных острым вирусным гепатитом А, при поступлении в стационар и в периоде реконвалесценции. У больных острым вирусным гепатитом А и В с минимальными значениями С-реактивного белка в крови в периоде разгара заболевания клиническое выздоровление и нормализация биохимических

лабораторных показателей наступают позже, чем у больных с максимальными его показателями.

В реализации компенсаторно-приспособительной и иммунорегуляторной реакций организма при острых вирусных гепатитах важную роль играют неспецифические факторы защиты, при том, что печень в этой ситуации является и органом-мишенью и органом-продуцентом С-реактивного белка.

Определение уровня С-реактивного белка в комплексе с другими биохимическими показателями при острых заболеваниях печени в первые дни желтухи, а также в динамике заболевания может быть полезным для проведения предварительной дифференциальной диагностики острого вирусного гепатита с поражениями печени и желчевыводящих путей невирусного генеза, для прогнозирования течения острого вирусного гепатита и особенно В, что имеет существенное значение в связи с необходимостью дифференцированного подхода к патогенетической терапии.

Список литературы

1. Назаров П.Г. Иммунологические нарушения, связанные с дефицитом С-реактивного белка в организме. Иммунология 1996; 3: 33–37.
2. Полевщиков А.В., Назаров П.Г., Берестовая Л.К. Влияние С-реактивного белка на синтез РНК и белка в нейтрофилах. Вопр. мед. химии 1993; 39, 1: 43–45.
3. Фрейдлин И.С., Назаров П.Г. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков. Вестник РАМН 1999; 5: 28–32.

4. McGuire W., De Alessandro U., Olaleye B.O. et al. C-reactive protein and haptoglobin in evaluation of a community-based malaria control programme. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1996; 90, 1: 10–14.
5. Shima M., Nakao K., Kato Y. et al. Comparative study of C-reactive protein in chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Tohoku J. Exp. Med.* 1996; 178, 3: 287–297.
6. Smith R.P., Lipworth B.J., Cree I.A. et al. C-reactive protein. A clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest.* 1995; 108, 5: 1288–91.
7. Casl M.T., Sabjar-Matovinovic M., Kovacevic S. et al. Clinical relevance of serum amyloid A protein monitoring in urinary tract infections. *Ann. Clin. Biochem.* 1993; 30, 3: 272–277.
8. Chen X.H. Detection of C-reactive protein in patients with epidemic cerebrospinal meningitis by solid phase radioimmunoassay. *Chung. Hua. Liu. Hsing. Ping. Hsueh. Tsa. Chih.* 1991; 12, 1: 44–46.
9. Przyjalkowski W., Lipowski D., Kolasa T. et al. C-reactive protein (CRP) and its significance in purulent meningitis. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1995; 29, 5: 687–693.
10. Buess T., Ludwig C. Diagnostic value of C-reactive protein in comparison with erythrocyte sedimentation as routine admission diagnostic test. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1995; 125, 4: 120–124.
11. Shimetani N., Ichicawa, Shibuya M. et al. Quantitative levels of serum amyloid A protein and other proteins in cerebrospinal fluid and of patients with meningitis. *Rinsho Byori.* 1998; 46, 9: 930–935.
12. Appenzeller C., Ammann R.A., Duppenhaler A. et al. Serum C-reactive protein in children with adenovirus infection. *Swiss. Med. Wkly* 2002; 132: 345–350.
13. Manchini G., Carbonera A.O., Heremans J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Int. J. Immunochem.* 1965; 12: 235–241.
14. Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. М.: Медицина, 1990. 224 с.
15. Долгих В.Т. Основы иммунопатологии. Н. Новгород: Изд. НГМА, 1998. 208 с.

ЗМІНА ВМІСТУ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА В КРОВІ ХВОРИХ НА ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ

I.З. Карімов

Досліджено вміст С-реактивного білка (СРБ) у сироватці крові у 44 хворих на гострий вірусний гепатит (ГВГ) А і В і 11 – із загостренням холецистопанкреатиту (ЗХП). Забирання крові у хворих проводилося при госпіталізації, у розпал хвороби і в періоді реконвалесценції. Показано підвищення вмісту СРБ у крові в гострому періоді у хворих на ГВГ у 10–15 разів (більш виражене при гепатиті В) і у хворих з ЗХП в 15–20 разів. Моніторинг рівня СРБ у крові в динаміці захворювання може бути корисним для диференційної діагностики в перші дні жовтяниці, а також для прогнозу перебігу захворювання.

Ключові слова: гострий вірусний гепатит, С-реактивний білок, патогенез, прогноз.

CHANGE OF CONTENTS OF C-REACTIVE PROTEIN IN A BLOOD AT PATIENTS BY ACUTE VIRUS HEPATITIS

I.Z. Karimov

The content of C-reactive protein in blood serum of 44 patients by an acute virus hepatitis (AVH) and 11 – with an exacerbation of cholecystitopancreatitis (ECP) was investigated. A blood samples was carried out at hospitalisation, in the period of height disease and convalescence. It is shown a rising content of CRP in blood in the acute period at the patients by HAV in 10–15 time (more expressed by HBV), and in 15–20 time at the patients with ECP. The monitoring of a level CRP in blood in dynamics current HAV can be useful for differential diagnostics per the first days of an icterus, and also prognosis for disease.

Key words: acute virus hepatitis, pathogenesis, C-reactive protein, prognosis.

Поступила 07.11.03

ВЛИЯНИЕ АБСТИНЕНЦИИ НА АКТИВНОСТЬ СИСТЕМЫ ПРОТЕОЛИЗА И АНТИПРОТЕАЗНОЙ ЗАЩИТЫ У НАРКОЗАВИСИМЫХ БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ

А.Н. Бондаренко

Институт эпидемиологии и инфекционных болезней и м. Л.В. Громашевского, АМН Украины, г. Киев

Приведены данные по динамике активности протеолиза и уровня сывороточных антипротеаз у больных парентеральными вирусными гепатитами, употребляющих наркотики. Показано негативное влияние абстиненции на активность системы протеолиза–антипротеаз у наркозависимых с парентеральными вирусными гепатитами.

Ключевые слова: вирусные гепатиты, абстиненция, наркомания.

Серьезной социальной и медицинской проблемой является наркомания. Во всем мире отмечается неуклонный и прогрессивный рост числа парентеральных наркоманов [1, 2]. Среди этой категории лиц крайне высок уровень инфицирования вирусами парентеральных гепатитов (ВГ). В структуре заболеваемости парентеральными ВГ лица, употребляющие наркотики, составляют более 60 % [1, 3]. У наркопотребителей также отмечен высокий уровень развития микст и вирусных гепатитов совместно с ВИЧ-инфекцией, что существенно влияет на патогенез и клинику ВГ. Многие исследователи отмечают, что у наркопотребителей ВГ протекают, как правило, волнообразно, длительно и тяжело, и связывают это с токсичностью наркотиков [2, 4].

Ведущей составляющей патогенеза наркозависимости является абстинентный синдром, который, по сути, определяет глубину «проникновения» наркотика в метаболизм макроорганизма и степень психической и физической зависимости от наркотика [5]. Абстиненция вызывает существенные изменения в функционировании многих систем организма. В первую очередь это касается нейроэндокринного звена регуляции гомеостатической системы, включающего гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую, симпатoadреналовую и антистрессовую системы [5]. Следовательно, нарушая работу ведущих систем регуляции организма, абстиненция должна оказывать влияние на патогенез и клинику заболеваний, протекающих у наркозависимых больных.

Данные о влиянии абстиненции на течение ВГ скудны и разноречивы. Одни исследователи указывают, что развитие абстиненции утяжеляет течение ВГ и ухудшает прогноз болезни [3]. В других публикациях не отмечено негативного влияния абстинентно-

го синдрома на течение ВГ у наркопотребителей [2, 4]. Данных о влиянии абстиненции на ведущие звенья патогенеза ВГ в литературе нет. Поэтому целью данного исследования было изучение влияния абстинентного синдрома на активность систем протеолиза и антипротеазной защиты, определяющих глубину метаболических нарушений в клетках печени и степень цитолиза гепатоцитов.

Материал и методы. Обследовано 25 пациентов с опийной наркозависимостью и абстинентным синдромом без клинико-биохимических признаков острого или обострения хронического ВГ; 22 больных, употребляющих суррогаты опия, с тяжелым течением парентеральных ВГ (В+С, В+D, В+С+D) и 25 клинически здоровых доноров. В группе больных ВГ у 10 больных развился абстинентный синдром в остром периоде ВГ (основная группа) и у 12 человек ВГ протекал без абстиненции (контрольная группа). Все обследованные были мужчинами в возрасте от 17 до 36 лет. Все группы были репрезентативны по основным параметрам.

Активность системы антипротеаз оценивали по уровню в крови сывороточных ингибиторов протеолиза (ИП) – α_1 -ингибитора протеиназы (α_1 -ИП) и α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ). Уровень α_1 -ИП и α_2 -МГ определяли в сыворотке крови по методике С.В. Русакова с соавт. [6], которая является модификацией методик К.Н. Веремеенко с соавт. [7]. Активность системы протеолиза оценивали по уровню суммарной протеолитической активности сыворотки крови. Изучали ферментативную активность протеолитических белков, а не их содержание в сыворотке крови [8], так как основной характеристикой ферментов является их активность в отношении определенного субстрата, а не само количество фермента.

Протеолитическую активность сыворотки крови определяли по субстрату ВАРНА (N α -бензоил-DL-аргинин-паранитроанид) по методике В.П. Мирошниченко с соавт. [9] с некоторыми изменениями. При этом были полностью сохранены ингредиенты и концентрация растворов реактивов. Методика выполнена в виде микрометода согласно [6, 7]. Вместо желчи [9] использовали сыворотку крови, разведенную в 7,5 раз. Разведение было подобрано опытным путем так, чтобы показатели анализатора не превышали 0,5 Ед оптической плотности, согласно требованиям к спектрофотометрическим исследованиям. В ход метода было внесено единственное изменение: активность ферментов в сыворотке тормозили 0,5 н раствором соляной кислоты согласно [6], а не 30% -ным раствором уксусной кислоты. Уровень протеолитической активности сыворотки крови у здоровых лиц, по данным используемой методики, был сопоставим с таким при использовании других хромогенных субстратов и методик в сыворотке крови [7] и в желчи с применением ВАРНА [9].

Для статистического анализа полученных данных использованы методы вариационной статистики.

Учитывая то, что при ВГ происходит активация протеолиза и повышается активность системы антипротеазной защиты, для повышения достоверности полученных данных дополнительно изучили динамику уровня протеолитической активности сыворотки крови и уровня основных сывороточных ИП у больных с опийной наркоманией и абстиненцией без клинико-биохимических признаков острого или обострения хронического ВГ.

Результаты. Результаты изучения активности протеолиза и сывороточных ингибиторов протеиназ у опийных наркоманов приведены в табл. 1.

Поскольку система протеолиза и регулирующая ее активность система антипротеаз являются по сути взаимозависимыми звеньями единой системы, необходимо рассматривать показатели активности этих звеньев совместно. Поэтому дополнительно был введен интегральный показатель оценки равновесия в системе протеолиза-антипротеаз – отношение протеолитической активности сыворотки крови к уровню основного сывороточного ингибитора протеиназ – α_1 -ИП. Однородность размерностей составляющих отношения, а также то, что и протеиназы, и

Таблица 1. Активность протеолиза и сывороточных ингибиторов протеиназ у опийных наркоманов с абстинентным синдромом ($X \pm 2\sigma$)

Показатель	Наркозависимые больные			Доноры
	до развития абстиненции	разгар абстиненции	ремиссия	
Активность протеолиза, мкМ/л/ч	847,75 \pm 82,98 ^{*&}	1407,04 \pm 184,29 ^{*#}	1112,31 \pm 204,44 ^{&#}	734,52 \pm 164,80
Соотношение протеолиз/ α_1 -ИП	7,46 \pm 0,64 ^{*&#}	11,59 \pm 3,19 ^{*#}	14,54 \pm 3,35 ^{&}	17,58 \pm 3,57
Уровень α_1 -ИП, мкМ/л	99,59 \pm 8,99 ^{*#}	101,65 \pm 8,45 ^{&#}	70,84 \pm 7,07 ^{*&#}	41,28 \pm 5,74
Уровень α_2 -МГ, мкМ/л	3,53 \pm 0,67 ^{*#}	2,77 \pm 0,74	2,44 \pm 0,35 [*]	2,24 \pm 0,49

Примечание. p<0,05; # достоверность различий по сравнению с донорами; *& между больными при сравнении показателей в разные периоды.

Таблица 2. Активность протеолиза и сывороточных

Показатель	Пациенты с тяжелым абстинентным синдромом		
	с абстинентным синдромом		
	острый период	ранняя реconvalesценция	реconvalesценция
Соотношение протеолиз/ α_1 -ИП	161,56 \pm 11,29 ^{*&^#}	27,78 \pm 7,95 ^{*#}	17,51 \pm 6,31 ^{&}
Активность протеолиза, мкМ/л/ч	6481,51 \pm 931,11 ^{*^#}	1725,45 \pm 410,74 ^{*#}	1045,51 \pm 435,18 [*]
Уровень α_1 -ИП, мкМ/л	41,78 \pm 7,99 ^{*&}	76,71 \pm 8,44 ^{*#}	69,67 \pm 7,21 ^{*&#}
Уровень α_2 -МГ, мкМ/л	2,14 \pm 0,22	1,87 \pm 0,29	2,12 \pm 0,34

Примечание. p<0,05; # достоверность различий между уровнем показателя у доноров и больных ВГ; ^ достоверность различий сравниваемых показателей между группами.

ИП являются ферментами, свидетельствуют о правомерности существования такого показателя. Интегральная оценка позволяет более полно и адекватно оценить направленность изменений в системе протеолиза–антипротеаз в целом. Так, при высокой активации протеолиза резервные возможности системы антипротеаз могут оказаться ограниченными. В первую очередь это касается ВГ, так как синтез основных ИП происходит в гепатоцитах, а при ВГ синтетические возможности печени ограничены.

Как видно из приведенных данных, до развития абстинентного синдрома активность системы протеолиза была незначительно повышена по сравнению с показателями у здоровых лиц. Однако уровень основных сывороточных ингибиторов достоверно превышал таковой у доноров более чем в 2 раза. Соответственно соотношение активности протеолиза–антипротеаз было ниже нормальных показателей интегральной активности системы протеолиза–антипротеаз в 2,4 и более раза.

В период разгара клинических проявлений абстинентного синдрома отмечено достоверное повышение активности протеолиза почти в 2 раза, а также повышение уровня интегрального показателя активности системы протеолиза–антипротеаз. Уровень ингибиторов протеолиза на пике проявлений абстиненции оставался практически неизменным.

После купирования абстиненции отмечается достоверное снижение активности протеолиза и уровня α_1 -ИП и α_2 -МГ. Соотношение активности протеолиза–антипротеаз в период ремиссии абстиненции продолжает повышаться и уже достоверно не отличается от этого показателя у здоровых лиц.

Динамика активности систем протеолиза и антипротеаз у больных ВГ в основной и контрольной группе в сопоставлении с показателями у здоровых лиц приведена в табл. 2. Как в основной, так и в контрольной группе отме-

чена закономерная динамика активности протеолиза – резкое повышение в остром периоде ВГ и постепенное снижение в периоде реконвалесценции. Показатель интегральной активности системы протеолиза–антипротеаз имел аналогичную динамику. Следует отметить, что в остром периоде ВГ у наркозависимых больных происходит резкая активация протеолитических процессов, повышаясь почти в 7–9 раз по сравнению с нормой. В связи с этим необходимо отметить, что уровень α_1 -ИП в остром периоде ВГ как в основной, так и в контрольной группе не отличался от показателей у здоровых лиц. Повышение уровня α_1 -ИП почти в 2 раза отмечено только в периоде реконвалесценции. С этим связано и значительное повышение уровня интегральной активности системы протеолиза–антипротеаз в остром периоде ВГ – почти на порядок. Уровень α_2 -МГ в разные периоды ВГ в группах практически не отличался от нормальных величин.

При сравнении показателей в основной и контрольной группе становится очевидным, что у больных ВГ с абстиненцией активность протеолиза была достоверно выше, чем в группе больных ВГ без абстиненции. Более показательными были различия в показателях интегральной активности системы протеолиза–антипротеаз. У пациентов с абстиненцией его уровень превышал показатель в контрольной группе больных почти в 2 раза.

В основной и контрольной группе больных с тяжелым течением ВГ, употребляющих наркотики, отмечен высокий уровень протеолиза и интегральной активности системы протеолиза–антипротеаз. Поэтому достоверные отличия между этими показателями в группах можно было бы связать не только с абстиненцией. В данном случае становится очевидным указанная необходимость изучения активности систем протеолиза и антипротеаз у наркозависимых больных с абстиненцией без клинико-биохимических признаков ВГ. Достоверное повышение активности

ингибиторов протеиназ у больных ВГ, употребляющих наркотики ($X \pm 2\sigma$)

вирусным гепатитом			Доноры
без абстинентного синдрома			
острый период	ранняя реконвалесценция	реконвалесценция	
91,69±10,49 ^{*^#}	28,64±8,18 ^{*#}	16,75±6,47 [*]	17,58±3,57
4327,64±523,78 ^{*^#}	1672,64±481,72 ^{*#}	1038,74±492,81 [*]	734,52±164,80
54,31±7,25 [*]	82,46±8,57 ^{*#}	65,74±6,94 [#]	41,28±5,74
2,17±0,35	1,78±0,31	2,12±0,39	2,24±0,49

^{*#} достоверность различий между сравниваемыми показателями в пределах группы;

протеолиза в этой группе больных еще раз подтверждает достоверное влияние абстиненции на активность системы протеолиза–антипротеаз у наркозависимых больных ВГ.

Обсуждение. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что абстиненция негативно влияет на патогенез ВГ у наркозависимых больных, приводит к дополнительной активации протеолиза, уменьшает резерв системы антипротеаз, резко сдвигая равновесие в системе протеолиза–антипротеаз в сторону активации протеолиза. Влияние абстиненции на систему протеолиза–антипротеаз может иметь следующие механизмы. Протеолиз, в большей степени ограниченный, играет огромную роль в функционировании регуляции систем гомеостатического тонуса: системы свертывания и фибринолиза, комплемента, ренин-ангиотензиновой и кининовой систем [7, 10]. Любые нарушения гомеостатического тонуса находят свое отражение в состоянии системы протеолиза и антипротеаз [7]. Абстиненция в первую очередь приводит к резкой активации нейрогуморальных и антистрессовых систем [5], в результате чего происходит изменение регуляции сосудистого тонуса в органах и тканях. Как правило, активация антистрессовых систем приводит к выбросу вазоактивных медиаторов, что обедняет кровоснабжение и ослабляет лимфоток периферийных органов, к которым относится печень. Такие нарушения влекут дополнительное повреждение паренхимы органа, результатом которого и является усиление протеолитических процессов и цитолиза. Регулярное введение опиатов, особенно суррогатов опия, с их громадным количеством токсических примесей приводит к состоянию хронического стресса, что ведет к субкомпенсации антистрессовых систем. Абстиненция – жесткий стрессовый агент, который приводит к усугублению субкомпенсации. Кроме того, еще и ВГ вносит дополнительную стрессовую нагрузку. Это может привести к декомпенсации антистрессовых систем и в итоге к летальному исходу.

Практически все клетки макроорганизма имеют опиатные рецепторы, и вводимые длительно нефизиологические дозы опиатов не могут не оказывать действие на тканевом

и системном уровне. Длительный прием наркотиков формирует у больных жесткую метаболическую зависимость [5]. Без наркотика нарушаются основные механизмы гомеостатического тонуса, а системы макроорганизма функционируют с перегрузкой. Это приводит к повреждению функциональных и метаболических систем организма, следствием чего и является активация системы протеолиза.

В заключение следует сказать, что абстиненция у больных ВГ может привести к серьезным последствиям. Развитие абстиненции у пациентов с ВГ предполагает купирование абстинентного синдрома и расширение патогенетической терапии ВГ. Абстиненция служит прямым показанием для применения ингибиторов протеолиза и расширения дезинтоксикационной и модулирующей функции печени терапии. Особое значение имеет применение свежзамороженной плазмы, которая обеспечит донирование ингибиторов протеолиза и альбумина. Кроме того, в условиях инфекционного стационара для профилактики абстиненции возможно применение «заместительной» терапии разрешенными законодательством агонистами опиатных рецепторов. В качестве такого препарата можно рекомендовать парентеральное применение трамадола в дозах, не превышающих максимально допустимые [11].

Выводы

1. Развитие абстиненции приводит к активации систем протеолиза и антипротеазной защиты у наркозависимых лиц.
2. Абстиненция оказывает негативное влияние на патогенез вирусного гепатита у наркозависимых больных, приводит к дополнительной активации протеолиза и снижению резервных возможностей системы антипротеазной защиты.
3. Наличие абстиненции у больных вирусным гепатитом является прямым показанием для применения ингибиторов протеолиза в патогенетической терапии вирусного гепатита.
4. При вирусном гепатите у наркоманов крайне важна профилактика абстинентного синдрома, а в случае его развития – быстрое и полное купирование абстиненции.

Список литературы

1. Gunn R.A., Murray P.J., Ackers M.L. et al. Screening for chronic hepatitis B and C virus infections in an urban sexually transmitted disease clinic: rationale for integrating services. *Sex Transm. Dis.* 2001; 28, 3: 166–170.
2. Sherlock Sh. Diseases of the liver and biliary system. 8th Ed., Oxford, Blackwell Sci. Publication, 1993. 749 p.
3. Бондаренко А.Н. Влияние абстиненции на течение вирусных гепатитов у наркозависимых лиц: Мат. науч.-практ. конф. «Гепатиты в практике терапевта, семейного врача и инфекциониста. Современные методы диагностики и терапии», г. Харьков, 11–12 марта 2003 г. Харьков, 2003: 45–49.

4. *Маер К.-П.* Гепатит и последствия гепатита. М.: Гэотар-Мед, 2001. 424 с.
5. *Веселовская Н.В., Коваленко А.Е.* Наркотики. М.: Триада-Х, 2000. 206 с.
6. *Русаков С.В., Кубышкин А.В.* Микрометод определения в крови 1-ингибитора протеиназы и 2-макроглобулина. Клин. лаб. диагностика 1995; 1: 8–10.
7. *Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И.* Протеолиз в норме и при патологии. К.: Здоров'я, 1988. 200 с.
8. *Калагина Л.С.* Динамика трипсина в крови у детей при вирусном гепатите А: Мат. науч.-практ. конф. «Гепатиты в практике терапевта, семейного врача и инфекциониста. Современные методы диагностики и терапии», г. Харьков, 11–12 марта 2003 г. Харьков, 2003: 95–97.
9. *Мирошниченко В.П., Аршинов П.С.* Определение протеолитической и антипротеолитической активности желчи. Лаб. дело 1989; 2: 55–57.
10. *Веремеенко К.Н.* Протеолитические ферменты и их ингибиторы, новые области применения в клинике. Врач. дело 1994; 1: 8–13.
11. *Мясников Н.К.* Патогенетическая фармакотерапия острой фазы абстинентного синдрома при опийной наркомании. Журн. неврологии и психиатрии 2001; 3: 48–49.

ВПЛИВ АБСТИНЕНЦІЇ НА АКТИВНІСТЬ СИСТЕМ ПРОТЕОЛІЗУ Й АНТИПРОТЕАЗНОГО ЗАХИСТУ У НАРКОЗАЛЕЖНИХ ХВОРИХ НА ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ

А.М. Бондаренко

Наведені дані щодо динаміки активності протеолізу та рівня сироваткових антипротеаз у хворих на парентеральні вірусні гепатити, які вживають наркотики. Показаний негативний вплив абстиненції на активності системи протеолізу–антипротеаз у наркоманів з парентеральними вірусними гепатитами.

Ключові слова: вірусні гепатити, абстиненція, наркоманія.

INFLUENCE OF ABSTINENCE ON ACTIVITY OF THE SYSTEM PROTEOLYSIS AND ANTIPROTEASES AT THE PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS, USING DRUGS

A.N. Bondarenko

In article the data on dynamics of proteolytical activity and antiproteases in blood at the patients with parenteral viral hepatitis, using drugs are given. The negative influence of the abstinence on dynamics of activity of the system of proteolysis–antiproteases at the drug addicts with parenteral viral hepatitis is shown.

Key words: viral hepatitis, abstinence, drug addiction.

Поступила 07.11.03

НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ У БОЛЬНЫХ С НЕВРАСТЕНИЕЙ

С.П. Колядко, Т.М. Воробьева, А.В. Шляхова, Е.В. Веселовская

Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков

Проведен сопоставительный анализ особенностей электрической активности мозга больных неврастением с пароксизмальными проявлениями в клинике и без них. На ЭЭГ больных выявлены активация электрогенеза, наличие пароксизмов в лобных или лобно-височных отделах и асимметричное преобладание альфа- и тета-активности в левом полушарии, более выраженные в группе пациентов со стабильными пароксизмальными состояниями.

Ключевые слова: неврастения, пароксизмальные состояния, электроэнцефалография.

Пароксизмальные состояния – одно из самых загадочных явлений в физиологии мозга. Для пароксизмальной активности характерна внезапность ее появления и внезапность прекращения. Пароксизм – это многоликий, отличающийся большим клиническим полиморфизмом феномен, гетерогенный по своей природе, с присущей только ему самоорганизацией психической и физиологической активности и проявляющийся вследствие возмущающих воздействий, поступающих из внешней и внутренней среды организма [1–3].

Пароксизмальные состояния в структуре невротических расстройств принадлежат к тем клиническим феноменам, которые обуславливают в определенной мере тяжесть течения заболевания, выход из него, эффективность лечебных мероприятий. В условиях психогенных влияний развиваются невротические реакции, которые сопровождаются тревогой, гиперактивностью, страхом, агрессией, депрессией. В случаях сохранения психотравмирующей ситуации, при наличии особенностей личности, пароксизмальная активность трансформируется в пароксизмальное состояние. При неврастении пароксизмальные состояния чаще протекают в виде приступообразной астении, головной боли, раздражительности, на истощенном фоне отмечаются изменения состояния сознания, мышления, памяти [4, 5]. Вместе с тем после прекращения пароксизма больные неврастением испытывают облегчение, то есть можно говорить об адаптивных свойствах этой интегральной деятельности мозга.

Однако для доказательства этих предположений необходимо проведение специальных исследований. Адекватным приемом исследования нейрофизиологических механизмов пароксизмальных состояний является изучение электрогенеза мозга как интегрального показателя его возбудимости, с одной стороны, а с другой – анализ ее частотно-амплитудного спектра может вскрыть участие отдельных структур мозга в формировании пароксизмальных состояний при неврастении.

Материал и методы. Обследовано 32 больных неврастением, из них основную группу составили 20 больных, в клинике которых отмечались пароксизмальные состояния, в группу контроля вошли 12 больных без клинических проявлений пароксизмов. До лечения у этих больных с использованием электроэнцефалографа «Медикор» была осуществлена регистрация электрической активности мозга с введением ее показателей в персональный компьютер. Проведен качественный визуальный анализ электрической активности мозга, а также коррелограмм, отражающих степень связей ЭЭГ-пароксизмов по структурам мозга и их частотных спектров. Во время регистрации электрической активности мозга применяли функциональные нагрузки («открыть-закрыть глаза» и гипервентиляция), вызывающие ответные реакции мозга, которые позволяли в определенной степени судить об инициации пароксизмальных проявлений электрогенеза биопотенциалов, их динамике, трансформации пароксизмальных реакций в пароксизмальные состояния.

Результаты. Как показали результаты качественного визуального анализа электрической активности мозга, для больных основной группы в 77 % случаев была характерна быстрая низкоамплитудная активность в передних лобных отделах. В задних, преимущественно в затылочных отделах, у 24 % больных на ЭЭГ доминировала медленная низкоамплитудная активность (рис. 1). Пароксизмы биопотенциалов в виде альфа- или тета-комплексов инициально возникали в лобных, реже в лобных и височных отделах левого полушария, затем могли мигрировать в теменную область, изменять свои частотно-амплитудные характеристики, формируясь в затылочных отделах в высокоамплитудные альфа-веретена. В 70 % случаев пароксизмы биопотенциалов встречались в

роксизмы биопотенциалов в виде альфа- или тета-комплексов инициально возникали в лобных, реже в лобных и височных отделах левого полушария, затем могли мигрировать в теменную область, изменять свои частотно-амплитудные характеристики, формируясь в затылочных отделах в высокоамплитудные альфа-веретена. В 70 % случаев пароксизмы биопотенциалов встречались в

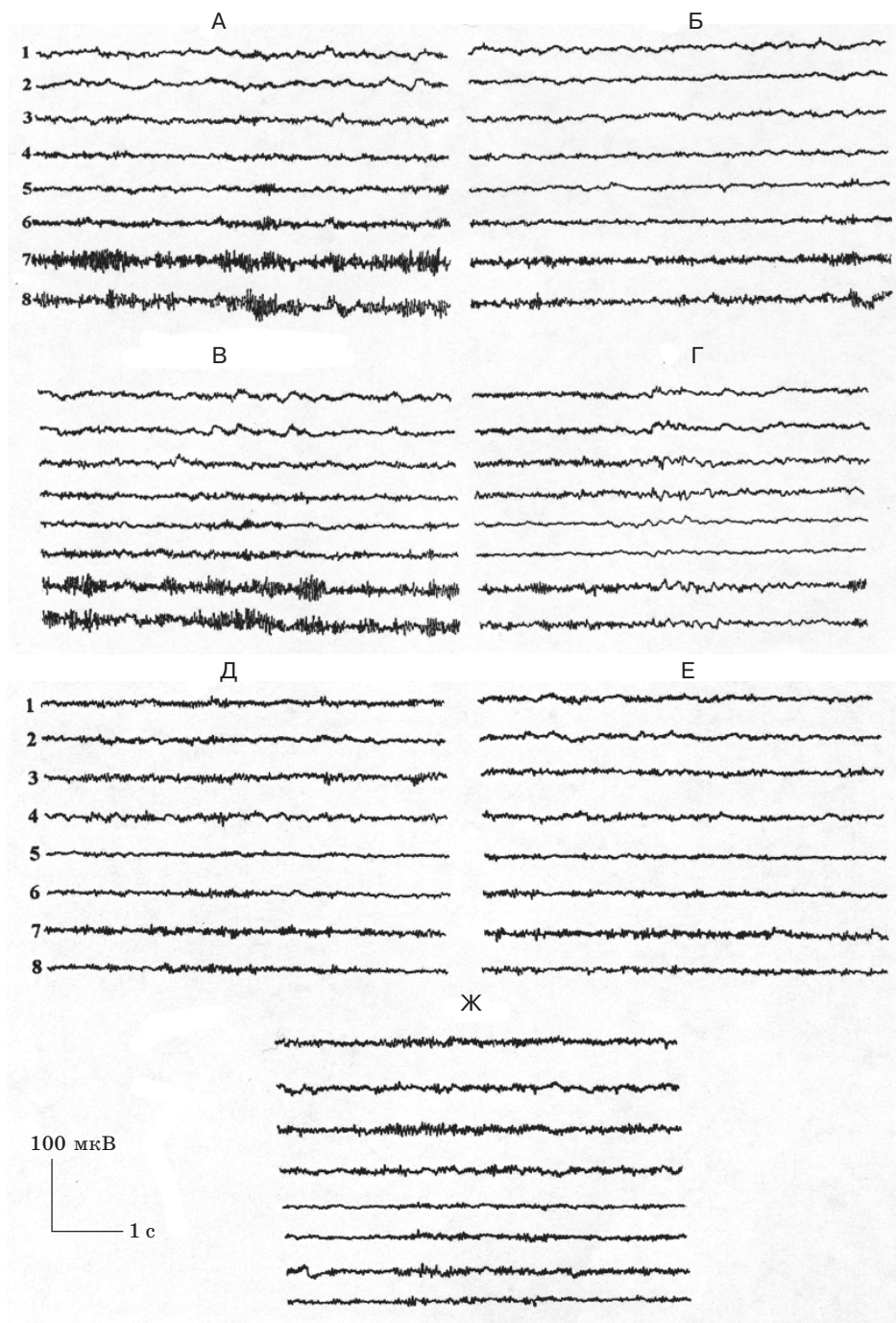


Рис. 1. Динамика электрической активности больного неврастенией основной группы: А, Д – фон, Б–Ж – после функциональных нагрузок; 1 – S лоб; 2 – D лоб; 3 – S висок; 4 – D висок; 5 – S темя; 6 – D темя; 7 – S затылок; 8 – D затылок

правом полушарии, однако они здесь менее организованные и проявлялись в виде бета-веретен в лобно-височных отведениях и в задних – в виде высокоамплитудных всплесков альфа – на фоне низкоамплитудной активности. При первоначальной функциональной нагрузке пароксизмы биоэлектрических потенциалов у этих больных становились менее выраженными, усиливались бета-веретена и десинхронизация, преимущественно в передних отделах, со стиранием функциональных асимметрий. При применении в дальнейшем функциональных нагрузок и гипервентиляции происходило усиление (увеличение) пароксизмов биоэлектрических потенциалов с активным перебором частот в структуре пароксизма, с разбиением десинхронизации в лобных отделах, формированием стволовых генерализованных пароксизмов, преимущественно альфа- и тета-диапазонов, трансформацией их в медленноволновые пароксизмы. При этом нередко имели место (в 63 %) диссоциации пароксизмальных проявлений электрической активности мозга: в левом полушарии – пароксизмы быстрых частот (маркер активной адаптации), в правом – дельта-пароксизмы (маркер пассивной защитной реакции). Затем по «новым программам» происходил перебор ответных

реакций на повторные функциональные нагрузки и гипервентиляцию, что приводило к генерализованным пароксизмам биоэлектрических потенциалов, которые доминировали в электрической активности мозга. Таким образом, фазовые проявления изменений электрогенеза, носящие адаптивный характер, уступали место патологической интеграции пароксизмов со стиранием функциональных асимметрий, потерей относительной автономности электрогенеза лобных долей и тем самым утратой функций контроля ими функционирования других, преимущественно эмоциогенных лимбико-диэнцефальных структур мозга.

Следует отметить, что независимо от исходного состояния процесса электрогенеза в группе контроля больных неврастениями была обнаружена диссоциация клинических (отсутствие) и ЭЭГ-пароксизмов (наличие), рис. 2. На ЭЭГ эти пароксизмальные проявления физиологической активности включали разнообразные рудиментарные пароксизмы с большей представленностью их в левом полушарии, нередко имели мозаичный характер. В то же время бета-пароксизмы отсутствовали как таковые, но десинхронизация биоэлектрических потенциалов охватывала и височные отделы, они могли быть чаще всего ареак-

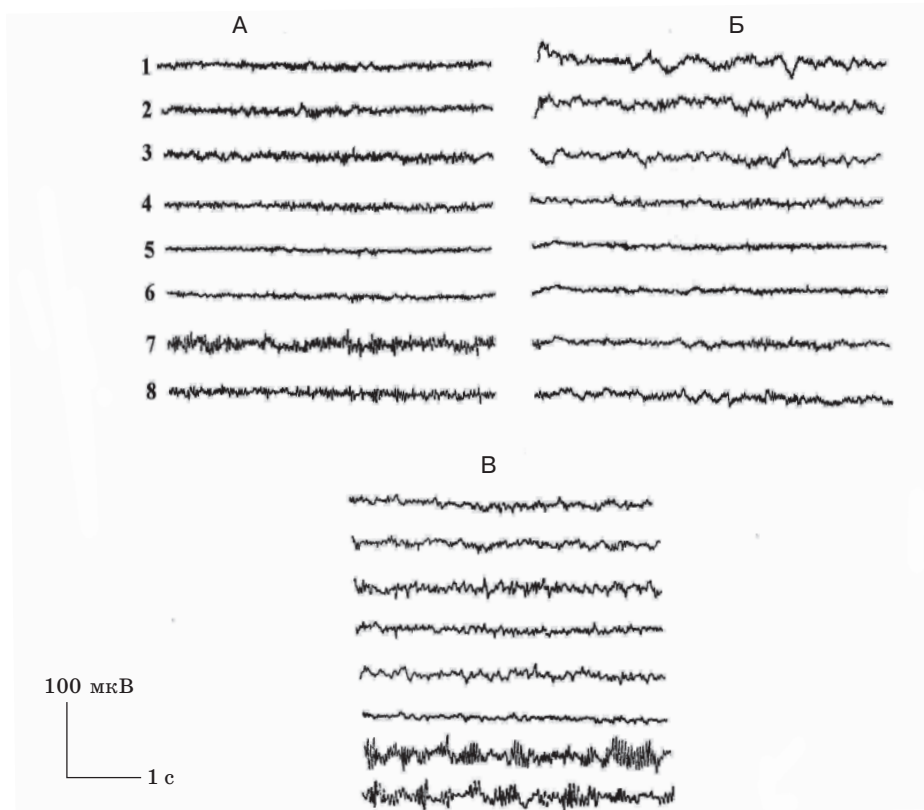


Рис. 2. Динамика электрической активности больного неврастениями контрольной группы. Обозначения те же, что и на рис. 1

тивними. После гипервентиляции пароксизмы биопотенциалов становились регулярными в затылочных отделах, то есть в контроле больных неврастениями на ЭЭГ преобладала десинхронизация в передних отделах, свидетельствующая о наличии застойного очага возбуждения на неокортикальном уровне, с элементами ее «сброса» через рудиментарные пароксизмы биопотенциалов, и только после функциональных нагрузок происходило некоторое «расшатывание» этой доминанты, однако оно не носило адаптивного характера.

Данные результаты исследований позволяют сделать заключение о том, что наиболее яркими характеристиками пароксизмальных расстройств при неврастении являются повышенная общая мощность спонтанной электрической активности, асимметричное преобладание представленности альфа- и особенно тета-диапазона в левом полушарии. Пароксизмальная активность, судя по особенностям электрогенеза, при неврастении является результатом дисбаланса синхронизирующих (усиление) и десинхронизирующих (ослабление) систем мозга, преобладания эмоциогенных гиппокампадно-гипоталамических звеньев в интеграции пароксизмальной активности, при этом «функциональная декортикация» лобных отделов в случае застойной запредельной десинхронизации ее активности лежит в основе потери неокортексом контроля и управления интегративной деятельностью эмоционального лимбического мозга.

Выводы

1. У больных неврастениями с пароксизмальными состояниями в клинической картине пароксизмы биопотенциалов инициально возникают преимущественно в левой лобной области, а затем в виде альфа-тета-выпешек мигрируют в височные, теменные и затылочные отделы, изменяя частотный спектр в ответ на функциональные нагрузки, с последующей их генерализацией и трансформацией в пароксизмальную электрическую активность мозга.

2. У больных неврастениями возможна диссоциация клинических (отсутствие) и наличие рудиментарных пароксизмов биопотенциалов, более представленных в левой гемисфере, что, возможно, объясняется наличием этого проявления физиологической активности, эволюционно обусловленным в ряду адаптивных реакций.

Список литературы

1. Марута Н.А., Воробьева Т.М., Колядко С.П. Системно-биологический подход к проблеме пароксизмальных состояний при невротических расстройствах. Укр. вісник психоневрології 2000; 8, 3 (251): 64–67.
2. Вейн А.М., Воробьева О.В. Универсальные церебральные механизмы в патогенезе пароксизмальных состояний. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1999; 99, 12: 8–12.
3. Березин Ф.Б., Мирошников Н.П. Эмоциональный стресс и психосоматические расстройства. Подходы к терапии. Бюл. для врачей и фармацевтов 1996; 1: 29–37.
4. Горбов В.Д. Пароксизмы при непрерывной деятельности: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1963. 28 с.
5. Колядко С.П. Особенности пароксизмальных проявлений сознания при неврозах. Архив клин. и эксперим. медицины 2001; 10, 2: 166.

ЕЛЕКТРОФІЗИОЛОГІЧНІ КОРЕЛЯТИ ПАРОКСИЗМАЛЬНИХ СТАНІВ У ХВОРИХ НА НЕВРАСТЕНІЮ С.П. Колядко, Т.М. Воробйова, А.В. Шляхова, О.В. Веселовська

Проведено порівняльний аналіз особливостей електричної активності мозку хворих на неврастенію з пароксизмальними проявами у клініці та без них. На ЕЕГ хворих виявлено активацію електрогенезу, наявність пароксизмів у лобових або лобово-скроневих відділах і асиметричну перевагу альфа- та тета-активності у лівій півкулі, більш виражені в групі пацієнтів зі стабільними пароксизмальними станами.

Ключові слова: неврастенія, пароксизмальні стани, електроенцефалографія.

ELECTROPHYSIOLOGICAL CORRELATES OF PAROXYSMAL STATES OF PATIENTS WITH NEURASTHENIA

S.P. Kolyadko, T.M. Vorobyova, A.V. Shlyahova, E.V. Veselovskaya

Has been done comparative analysis of peculiarities of the electric activity of the brain of patients with neurasthenia with clinical paroxysmal manifestations and without ones. On the EEG of patients has been found electrogenesis activation, presence of paroxysm in forehead's and forehead-temple's areas and asymmetrical predomination of the alfa- and teta-activity in the left hemisphere which are more manifesting in the stability paroxysmal states patients group.

Key words: neurasthenia, paroxysmal states, electroencephalography.

Поступила 24.10.03

ЛЕЙКОТРИЕНЫ КАК ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Р.В. Капустин

*Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков
Харьковская областная клиническая больница*

Установлено, что изменения обмена лейкотриенов играют важную роль в формировании церебральной ишемии при хронической сосудистой патологии головного мозга. Изменения концентрации лейкотриена В₄ прямо пропорционально зависят от изменений интенсивности лейкоараиоза на МРТ головного мозга больных с цереброваскулярной патологией, обусловленной гипертонической болезнью и атеросклерозом. Данные показатели можно использовать в качестве дифференциально-диагностических критериев степени тяжести цереброваскулярной патологии и ее этиологических факторов.

Ключевые слова: *цереброваскулярные нарушения, гипертоническая болезнь, атеросклероз, лейкотриены, магнитно-резонансная томография, лейкоараиоз.*

Одной из наиболее распространенных клинических форм хронической сосудистой патологии головного мозга является дисциркуляторная энцефалопатия [1, 2]. Дисциркуляторная ангиоэнцефалопатия – это диффузное ишемическое поражение мозговой ткани с дисциркуляторными нарушениями в крови и ликворе вследствие артериальной гипертонии, атеросклероза, сахарного диабета и их сочетания [3, 4].

В настоящее время ведется поиск новых клинических, инструментальных, биохимических и биофизических критериев цереброваскулярных нарушений, которые увеличили бы вероятность прогноза и выбор тактики лечения больных с данным заболеванием головного мозга [5]. Сегодня характер и степень выраженности церебральной сосудистой ишемии помогают уточнить методы прижизненной визуализации центральной нервной системы (методы нейровизуализации) [6]. К этим методам относятся рентгеновская компьютерная томография (РКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [7]. Степень ишемии мозговой ткани на РК- и МР-томограммах головного мозга отображается лейкоараиозом, или свечением белого вещества головного мозга (перивентрикулярное свечение) [8]. Достоверно известно, что одним из маркеров церебральной ишемии служат лейкотриены, которые участвуют в патогенетических механизмах ее формирования, а также в прогрессировании внутричерепной гипертензии [9].

Установлено, что при церебральной ишемии фосфолипиды подвергаются гидролизу, что приводит к увеличению арахидоновой кислоты, которая метаболизируется в проста-

гландины, простаглицлины и лейкотриены. Лейкотриены способны вызывать вазоконстрикцию, нарушать микроциркуляцию и увеличивать проницаемость стенки сосудов [10].

В литературе имеется ряд работ, посвященных роли клинических и электрофизиологических дифференциально-диагностических критериев в определении степени выраженности цереброваскулярной патологии и церебральной ишемии в зависимости от этиологического фактора [1]. Ряд работ посвящен изучению характера биохимических сдвигов у этой категории больных [10]. Однако все они не касаются морфологических и биохимических изменений головного мозга при цереброваскулярных нарушениях.

Исследования концентрации лейкотриенов в крови больных с хронической цереброваскулярной патологией, а также проведение сравнительного анализа с морфологическими изменениями головного мозга при этой патологии улучшили бы качество диагностики и лечения большой социально значимой группы больных с цереброваскулярной патологией.

Цель данного исследования – определение содержания лейкотриенов В₄ в крови больных с хронической цереброваскулярной патологией, обусловленной гипертонической болезнью и атеросклерозом, и сопоставление полученных результатов с результатами МРТ головного мозга у этих пациентов.

Материал и методы. Обследовано 60 больных (30 мужчин и 30 женщин) в возрасте 50–60 лет с цереброваскулярной патологией, обусловленной гипертонической болезнью и атеросклерозом.

Согласно классификации ишемических поражений головного мозга, предложенной

А.Э. Радзевичем (1995 г.), у всех пациентов диагностирована дисциркуляторная ангиоэнцефалопатия II стадии [1].

Все больные были разделены на две клинические группы: 1-я – 30 пациентов (15 мужчин и 15 женщин) с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии, у которых основным сосудистым заболеванием согласно классификации ВОЗ является гипертоническая болезнь II–III стадии [11]; 2-я – 30 больных (15 мужчин и 15 женщин) с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии, где основным сосудистым заболеванием по классификации, предложенной А.Л. Мясниковым и А.М. Вихтер (1975 г.), является атеросклероз II стадии [12]. В группу контроля вошли 30 здоровых, идентичных по полу, возрасту и образованию людей.

МРТ головного мозга в выделенных клинических группах была проведена на томографе «Образ-1» с напряженностью магнитного поля 0,12 Тл с использованием стандартных импульсных последовательностей – SE и GE. При этом голову пациента в положении лежа ориентировали параллельно орбитомеатальной линии. МР-томограммы получали в трех взаимно перпендикулярных плоскостях: сагиттальной, фронтальной и горизонтальной.

Степень выраженности лейкоараиоза (перивентрикулярного свечения) оценивали визуально и по 5-балльной шкале, где 0 – отсутствие признаков; 1 – незначительные изменения; 2 – умеренные; 3 – выраженные и 4 – резко выраженные [9, 13].

Концентрацию лейкотриенов В4 в крови обследованных пациентов определяли методом радиоиммунологического анализа, предварительно плазму крови пациентов (10 мл крови) отделяли центрифугированием, замораживанием, окислением и повторным центрифугированием, после этого флотат разделяли на фракции в жидком хроматографе, выделяя фракцию лейкотриенов В4.

Результаты. При проведении МРТ головного мозга у пациентов в 1-й клинической группе визуализировалось расширение желудочковой системы субарахноидальных пространств и силвиевых щелей, также отмечалась выраженность извилин и борозд головного мозга. Следует отметить изменения белого вещества головного мозга как гиперинтенсивные области округлой или неправильной формы с нечеткими границами, не превышающими 1 см в диаметре, располагающиеся, как правило, у рогов боковых желудочков головного мозга и области повышенной интенсивности сигнала вокруг боковых желудочков. Интенсивность свечения была оценена в 2–3 балла.

Во 2-й группе также определялось расширение желудочковой системы и субарахноидальных пространств, выраженность извилин и борозд, а также наличие гиперинтенсивных очагов в белом веществе и зон перивентрикулярного свечения головного мозга. Однако зоны перивентрикулярного свечения в отличие от зон у пациентов 1-й группы визуализировались как широкие полосы с нечеткими, неровными границами, окружавшими боковые желудочки по периметру, а интенсивность перивентрикулярного свечения составила 4 балла.

В контрольной группе степень выраженности лейкоараиоза составила 0–1 балл.

Концентрация лейкотриенов В4 в крови больных с дисциркуляторной энцефалопатией II ст., обусловленной гипертонической болезнью, составила 0,197 нг/мл; больных с дисциркуляторной энцефалопатией II ст., вызванной атеросклерозом, – 0,203 нг/мл; в контроле – 0,085 нг/мл.

Следует отметить, что при проведении сравнительного анализа концентрация лейкотриенов В4 повышается прямо пропорционально степени выраженности лейкоараиоза. Так, у больных 1-й клинической группы концентрация лейкотриенов В4 составила 0,197 нг/мл, а степень выраженности перивентрикулярного свечения на МРТ головного мозга 2–3 балла; во 2-й – соответственно 0,203 нг/мл и 4 балла.

Установлено, что в процессе цереброваскулярной дисфункции нервные клетки затрачивают значительную энергию на синаптическую трансмиссию и поддержание мембранных функций, имеющих скудный резерв в условиях хронической гипоксии и очень чувствительны к ней [14]. В состоянии ишемии их мембраны деполаризуются, в клетках повышается концентрация свободного кальция, что ведет к активации фосфолипаз и образованию свободной арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота метаболизируется в простагландины, тромбоксан и лейкотриены [9].

Лейкотриены являются продуктом липоксигеназного окисления арахидоновой кислоты. Сначала образуются лейкотриены А4 в сегментоядерных лейкоцитах (отсюда их название), а затем лейкотриены Е4 и В4 [15]. Лейкотриены В4 увеличивают проницаемость сосудистой стенки, способствуют прогрессированию отека и повышению ликворного давления [8].

По данным ряда авторов, повышение внутричерепного давления, его давность и степень выраженности влияют на интенсивность перивентрикулярного свечения на МРТ головного мозга [14]. Расширение желудочковой системы и повышение ликворного давления приводят к надрыву эпэнди-

мы желудочков и затеканию ликвора в перивентрикулярные ткани, что, в свою очередь, приводит к перерастяжению и сдавливанию аксонов с последующей их дегенерацией. Это и формирует степень интенсивности лейкоараиоза на МРТ головного мозга [16].

Выводы

Нарушения обмена лейкотриенов у больных с цереброваскулярной патологией подтверждают тот факт, что концентрация в крови лейкотриенов В4 служит маркером церебральной ишемии и что они принимают

участие в формировании внутрисерпной гипертензии, гидроцефалии и лейкоараиоза.

Показана зависимость выраженности концентрации лейкотриенов В4 и степени выраженности перивентрикулярного свечения на МРТ головного мозга.

Показатели содержания лейкотриенов и интенсивность выраженности лейкоараиоза на МРТ головного мозга могут выступать в качестве дифференциально-диагностических критериев степени выраженности цереброваскулярной патологии, а также ее этиологических факторов.

Список литературы

1. Дубенко Е.Г., Морозова О.Г. Неврология хронических нарушений мозгового кровообращения при гипертонической болезни. Врач. практика 1997; 2: 22–27.
2. Курако Ю.Л., Иванив А.П. Энцефалопатии. Междунар. мед. журн. 1999; 5: 38–43.
3. Бурцев Е.М. Дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова 1999; 1: 45–48.
4. Парфенов В.А. Лечение инсульта. Рус. мед. журн. 2000; 10: 426–432.
5. Курако Ю.Л., Иванив А.П. Современные алгоритмы диагностики у больных с сосудистыми (дисциркуляторными) энцефалопатиями в зависимости от вариантов течения гемодисциркуляций. Укр. мед. часопис 2001; 5: 19–27.
6. Мартынов М.Ю., Кушперов М.Р. Нейровизуализационное исследование у больных с преходящими нарушениями мозгового кровообращения. Неврол. журн. 1998; 3: 28–31.
7. Волошина Н.П. Дементирующие процессы головного мозга. Харьков; Основа, 1997. 181 с.
8. Волошина Н.П. Дифференциально-диагностические клиничко-морфологические (МР-томографические) критерии энцефалопатий атеросклеротического и гипертонического генеза, протекающие с синдромом деменции. Укр. вестник психоневрол. 1995; 3: 69–71.
9. Kendall A.P., Lin E.S. Leukotriene B4 as a marker of cerebral dysfunction. Anesthesia 1995; 50: 590–593.
10. Переяслов А.А., Чуклин С.М., Вацеха Р.Е. Биологические свойства и клиническое значение интерлейкина-8. Врач. дело 1999; 7–8: 33–38.
11. Ковалева О.Н. Особенности лечения различных клинических вариантов гипертонической болезни. Врач. практика 1997; 2: 3–14.
12. Ганджа И.М. Атеросклероз. Врач. практика 1997; 6: 3–8.
13. Беличенко О.И. Клиническое применение магнитно-резонансной томографии в диагностике и оценке эффективности лечения больных артериальной гипертонией: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1990. 26 с.
14. Шмырев В.И., Мартынов А.И., Гулевская Т.С. Поражения белого вещества головного мозга (лейкоараиоз): частота, факторы риска, патогенез, клиническая значимость. Неврол. журн. 2000; 5: 47–54.
15. Ватутин Н.Т., Ельский В.Н., Чупина В.А. Роль воспаления в атерогенезе. Журн. АМН Украины 2000; 3: 520–533.
16. Tsiskaridze A., Shakarishvili R., Janelidze M. Cognitive correlates of leukoaraiosis in the early stages of Alzheimer's disease. Eur. J. Neurology 1996; 3: 21.

ЛЕЙКОТРИЄНИ ЯК ДИФЕРЕНЦІЙНО-ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНІЙ ПАТОЛОГІЇ

Р.В. Капустин

Встановлено, що зміни обміну лейкотриєнів грають важливу роль у формуванні церебральної ішемії при хронічній судинній патології головного мозку. Зміни концентрації лейкотриєну В4 прямо пропорційно залежать від змін інтенсивності лейкоараіозу на МРТ головного мозку хворих на цереброваскулярну патологію, зумовлену гіпертонічною хворобою і атеросклерозом. Дані показники можна використовувати у якості диференційно-діагностичних критеріїв ступеня тяжкості цереброваскулярної патології та її етіологічних факторів.

Ключові слова: цереброваскулярні порушення, гіпертонічна хвороба, атеросклероз, лейкотриєни, магнітно-резонансна томографія, лейкоараіоз.

LEUKOTRIENES AS DIFFERENCE-DIAGNOSTIC CRITERIA OF A CEREBRAL ISCHEMIA AT CHRONIC CEREBRAL VASCULAR PATHOLOGY

R.V. Kapustin

It was established that changes of an exchange leukotrienes play the important role in formation of a cerebral ischemia at a chronic vascular pathology of a brain. Changes of concentration leukotriene B4 in

direct ratio depend on changes of intensity leucoaraiosis on MRI a brain of patients with cerebral vascular a pathology caused by hypertonic illness and an atherosclerosis. The given parameters used as difference-diagnostic criteria of a degree of weight cerebral vascular pathology and it is etiological factors.

Key words: cerebral vascular infringements, hypertonic illness, atherosclerosis, leukotrienes, magnetic-resonance image, leukoaraiosis.

Поступила 13.01.04

О САМОСТОЯТЕЛЬНОСТИ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ПОНЯТИЯ «ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ГАЙЕ-ВЕРНИКЕ»

Н.Н. Бровина, Б.А. Насибуллин

*УкрНИИ экспериментальной и клинической неврологии и психиатрии
УкрНИИ медицинской реабилитации и курортологии, г. Одесса*

Выполнен клиничко-морфологический анализ материалов восьми случаев тяжелой алкогольной патологии, определенной клиницистами как энцефалопатия Гайе-Вернике. На основании собственных данных и анализа литературы авторы приходят к заключению о целесообразности сохранения самостоятельности клиничко-морфологического понятия «энцефалопатия Гайе-Вернике».

Ключевые слова: алкоголизм, энцефалопатия Гайе-Вернике, головной мозг.

Энцефалопатия как обозначение процесса мелкоочаговой дистрофии головного мозга, связанного с действием различных неблагоприятных факторов, в том числе и этанола, занимает прочное место в современной литературе, касающейся вопросов клинички и нейроморфологии заболеваний головного мозга.

Алкогольная энцефалопатия рассматривается либо как распространенное фоновое поражение головного мозга, сопровождающееся социальной дезадаптацией и соматическими расстройствами и обусловленное патологией обмена тиамина [1–3], либо как закономерный этап неблагоприятного развития алкогольного похмельного синдрома в форме «острой энцефалопатии Гайе-Вернике». Клиника острой энцефалопатии Гайе-Вернике психически проявляется амнезией, дезориентацией и конфабуляциями; неврологически – обеднением мимики, невритами конечностей, атрофией мышц конечностей, нарушением чувствительности и сухожильных рефлексов и соматически – гастро- и гепатопатиями.

В классическом нейроморфологическом описании острой энцефалопатии Гайе-Вернике, выполненном П.Е. Снесаревым, акцентировано внимание на набухании и гиперплазии эндотелия и адвентициальных элементов мелких сосудов, извитости этих сосудов, пропитывании стенок серозной жидкостью и уплотнении их [4]. Эти изменения локализовались в гипоталамусе, медиальных отделах таламуса, дне IV желудочка и сосковидных телах. Кроме того, наблюда-

лась гиперплазия глии в этих же участках, а также особо отмечалось отсутствие или крайняя скудность воспалительной инфильтрации. Указанные изменения сочетались с выраженной и распространенной атрофией коры больших полушарий [4].

Сходные по локализации, характеру и распространенности изменения в современной литературе [1, 2, 5] описаны как проявления базовой алкогольной энцефалопатии, но с упором на очаговость наблюдаемых атрофических процессов в коре мозга, зависимость этих процессов от микроангиопатий и гипоксии, а также от повреждения синапсов. Развитие диффузной энцефалопатии и энцефалопатии Гайе-Вернике связывают с длительностью злоупотребления алкоголем, при этом указывают, что последняя развивается после не менее 20 лет злоупотребления алкоголем. Вместе с тем, несмотря на клиничческую очерченность и морфологическое своеобразие поражения мозга при энцефалопатии Гайе-Вернике, в последнее время этот диагноз выставляется достаточно редко, и имеется тенденция к толкованию ее лишь как этапа патологического процесса.

В связи со сказанным целью настоящего исследования было проведение клиничко-морфологического анализа случаев диагностирования энцефалопатии Гайе-Вернике для определения уровня самостоятельности этого диагноза.

Материал исследования. Изучали данные клиничческих и морфологических исследова-

ний восьми случаев энцефалопатии Гайе-Вернике, полученных из лаборатории патоморфологии Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины (г. Харьков). Среди больных было 5 женщин и 3 мужчины. Возрастной состав: 45–50 лет – 2 пациента; 51–55 лет – 4 и 61–67 лет – 2. Длительность злоупотребления алкоголем у всех больных превышала 15 лет. Течение заболевания было острым в двух случаях, подострым – в двух, хроническим – в четырех.

Результаты. Клинически диагностировались энцефалопатия Гайе-Вернике, алкогольная нормальная – в четырех случаях, Корсаковский психоз – в трех и в одном случае (ошибочно) установлен диагноз атеросклероза. У трех больных клинически выявлялась полиневропатия с преимущественным поражением нижних конечностей.

На вскрытии во всех изученных случаях обнаружены изменения со стороны желудочно-кишечного тракта: хроническая гастропатия; жировой гепатоз; в трех случаях имел место цирроз печени. В одном случае выявлен гемохроматоз. При вскрытии черепа в тех случаях, когда течение заболевания было острым, определялась четко сфокусированная гиперемия стенок III желудочка и покрышки мозга. Сформированных кровоизлияний не выявлено. В трех из четырех случаев хронического течения заболевания в сосцевидных телах определялось ржавое пропитывание.

При гистологическом исследовании изменения отмечались в большинстве структур мозга и затрагивали практически все структурные элементы. В случаях острого течения в перивентрикулярной области определялись множественные точечные кровоизлияния. В остальных случаях обнаружена выраженная пролиферация клеток эндотелия и адвентиции капилляров, венул и артериол. Ядра клеток набухшие, умеренно воспринимая краситель. Капилляры извитые, стенки их разрыхлены, иногда пропитаны серозной жидкостью. Местами количество капилляров визуально увеличивалось.

В области сосковидных тел капилляры изменялись аналогичным образом. Кроме того, в этих структурах определялись участки разрыхления мозговой ткани, вплоть до начальных проявлений размягчения.

В стенках и дне III желудочка наблюдалось увеличение плотности распределения глиоцитов, в ряде случаев менялась характеристика глии – появлялись палочковидные формы. Особенно выраженным изменение глии было в случае хронического течения заболевания. При сочетании церебральной патологии с циррозом печени изменения глии определялись не только в диэнцефаль-

но-стволовой области, но и в области подкорковых узлов, таламусе, ножках мозга. Глиоциты выглядели, как увеличенные, хорошо прокрашенные «голые» ядра. Подобные изменения глии описываются при болезни Коновалова-Вильсона [4].

В III и отчасти в IV желудочке определялось отечное разрыхление и пролиферация эпендимы. В случае сочетания энцефалопатии с гемохроматозом в стенках и дне III желудочка отмечались отложения солей железа.

Таким образом, наш материал свидетельствует о своеобразности морфологических изменений, наблюдаемых при острой энцефалопатии Гайе-Вернике (изменения макро- и микрососудов сосковидных тел, подкорковых узлов, таламуса; перивентрикулярная пролиферация глии и др.). Возможно, некоторые особенности связаны с влиянием дополнительных факторов: печеночная патология (печеночная глиа); изменения, вызванные нарушениями метаболизма (гематохроматоз).

Морфогенез и патогенез острой энцефалопатии Гайе-Вернике связывают с нарушениями гематоэнцефалического барьера, гипоксией, обусловленной гиповитаминозом и истощением системы алкогольдегидрогеназы. Возможно, гипоксия, повышая проницаемость гематоэнцефалического барьера в определенных участках мозга, приводит к выходу транссудата, богатого продуктами метаболизма этанола, действующими как раздражитель на клетки сосудов и глиоциты. Очевидно, изменения проницаемости касаются не только сосудистого барьера, но и эпендимы. Развитие вследствие этого повреждения вегетативных центров III и IV желудочков придает характерные особенности клинической картине рассмотренного патологического процесса. В течение длительного времени клинический диагноз острой энцефалопатии Гайе-Вернике встречался относительно редко. В последнее время отмечается тенденция к соединению его с другими проявлениями алкогольной энцефалопатии. В то же время сегодня алкогольная энцефалопатия морфологически рассматривается преимущественно как диффузный атрофический процесс, больше сконцентрированный в коре и белом веществе полушарий мозга [5–7].

Исходя из имеющегося материала, считаем более правильным сохранить сущность формы острой энцефалопатии Гайе-Вернике как самостоятельного определенного клинико-морфологического понятия. Хотя и наши наблюдения показывают возможность сочетания этой формы с более обширным патологическим процессом, захватывающим не только головной мозг, но и другие отделы ЦНС.

Список литературы

1. Пауков В.С. Патогенез и морфогенез алкогольной болезни. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1996; 12: 604–610.
2. Шабанов П.Д., Камышев С.Ю. Биология алкоголизма. СПб.: Лань, 1998. 272 с.
3. Сиволап Ю.П., Савченко В.А., Левина Е.А. Современные представления о патогенезе алкогольной энцефалопатии. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова 2003; 103, 4: 62–66.
4. Снесарев П.Е. Теоретические основы патологической анатомии психических болезней. М.: Медгиз, 1950: 317.
5. Родзильський Б.І., Сандуляк Л.І. Основи клініко-морфологічної невропатології. К.: Здоров'я, 1992. 240 с.
6. Charness M.E., De la Paz R.L. Mammillary body atrophy in Wernicke's encephalopathy: Antemortem identification using magnetic resonance imaging. Ann. Neurol. 1987; 22: 595–600.
7. Charness M.E., Arenemit Z., Henteleft M. Etiologic differentially regulates G proteins in neural cells. Biochem. Biophys. Res. Com. 1988; 155, 1: 138–143.

ПРО САМОСТІЙНІСТЬ КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНОГО ПОНЯТТЯ «ЕНЦЕФАЛОПАТІЯ ГАЙЄ-ВЕРНІКЕ»**Н.Н. Бровіна, Б.А. Насибуллін**

Виконано клініко-морфологічний аналіз матеріалів восьми випадків тяжкої алкогольної патології, яка визначалась клініцистами як енцефалопатія Гайє-Верніке. На підставі власних даних і аналізу літератури автори прийшли до висновку, що доцільно зберегти самостійність клінічно-морфологічного поняття «енцефалопатія Гайє-Верніке».

Ключові слова: алкоголізм, енцефалопатія Гайє-Верніке, головний мозок.

INDEPENDENCE OF CLINICO-MORPHOLOGICAL OF CONCEPT «ENCEPHALOPATHY GAYE-VERNIKE»**N.N. Brovina, B.A. Nasibullin**

The clinico-morphological analysis of materials of 8 cases of a heavy alcoholic pathology determined clinicians as encephalopathy Gaye-Vernike was carried. On the basis of the own data and analysis of the literature the authors come to the conclusion about expediency of preservation of independence of clinico-morphological concept «Encephalopathy of Gaye-Vernike».

Key words: alcoholism, encephalopathy of Gaye-Vernike, brain.

Поступила 14.07.03

КЛИНИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И КОРРЕКЦИЯ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ**В.Л. Гавенко, И.Н. Стрельникова****Харьковский государственный медицинский университет**

С позиций системного подхода проведено комплексное исследование тревожно-депрессивных расстройств у больных эпилепсией. Изучена клиническая структура, закономерности формирования, особенности течения тревожно-депрессивных расстройств и разработаны новые подходы к их коррекции и профилактике.

Ключевые слова: эпилепсия, тревожно-депрессивные расстройства, терапевтические подходы.

По данным популяционных исследований, в Украине среди больных, обслуживаемых психиатрическими учреждениями, удельный вес пациентов, страдающих эпилепсией с различными формами психических нарушений, составляет 8,9%. Наиболее быстро растет число больных эпилепсией с психическими нарушениями пограничного (невротического) уровня [1, 2]. В связи со сказанным на современном этапе проблема изучения психических расстройств у больных эпилепсией является одной из приоритетных и имеет как медицинское, так и социальное значение.

Целью данной работы было изучение клинических особенностей тревожно-депрессивных расстройств у больных эпилепсией и разработка новых подходов к их коррекции и профилактике.

Материал и методы. Объектом исследования явились 68 больных в возрасте 18–45 лет, находящихся на обследовании и стационарном лечении в психиатрических и неврологических отделениях ХГКПБ № 15, а также на амбулаторном лечении в ГПНД № 3 с диагнозом эпилепсия со сроком заболевания до 10 лет.

В работе использованы: клинико-психопатологический метод исследования, включающий изучение жалоб, оценку психического статуса больных, выделение основных психопатологических синдромов и их динамики, в качестве диагностических критериев использованы критерии МКБ-10; клинико-анамнестический метод с применением специально разработанной карты обследования.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных данных показал наличие у обследованных лиц расстройств непсихотического регистра в различных психических сферах, среди которых доминировали расстройства эмоциональной и эффекторно-волевой сфер. Достоверно часто у обследованных больных зарегистрированы тревожно-депрессивные расстройства, которые проявлялись сниженным фоном настроения (77,4 % обследованных), склонностью к кратковременным бурным лагримальным реакциям (43,6 %), повышенной обидчивостью, ранимостью (41,5 % больных), 64,7 % обследованных испытывали чувство тревоги, внутреннего напряжения с невозможностью расслабиться, у 14,7 % обследованных отмечались состояния растерянности, у 67,2 % – гиперстезии, у 45,9 % – раздражительность, 51,3 % обследованных испытывали душевный дискомфорт, 19,3 % – двигательное беспокойство, у 28,5 % отмечалась адинамия, у 26,9 % – гипобулия, у 47,5 % – чувство подавленности, тоски, 78,6 % больных предъявляли жалобы на слабость и быструю утомляемость. У 37,7 % обследованных выявлены фобии, у 26,8 % – навязчивые мысли и опасения. 26,8 % больных испытывали сенестопатии, у 5,3 % возникали состояния дереализации, а у 6,1 % – деперсонализации.

Перечисленные психопатологические симптомы четко укладываются в клиническую структуру тревожно-депрессивных расстройств.

Как показало исследование, особенности клинической структуры непсихотических аффективных расстройств у больных эпилепсией определяются причиной их возникновения. В зависимости от этиологии отмечают следующие варианты тревожно-депрессивных расстройств: нозогенные (17,3 %), психогенные (33,7 %), лекарственно обусловленные – расстройства вследствие влияния противосудорожных препаратов (20,3 %), а также сочетанные (28,7 %).

Нозогенные тревожно-депрессивные расстройства проявлялись в виде непсихотических нарушений с тоскливо-злым аффектом, подавленностью, повышенной тревожностью, грустью, тоской, внутренним напряжением, с невозможностью расслабиться,

мышечным напряжением, расстройством сна, нарушением аппетита, апатией, снижением трудоспособности. Характерным для этой группы больных было наличие дисфорического тоскливо-злого оттенка настроения в структуре тревожно-депрессивного расстройства. Интенсивность выраженности названных расстройств зависела от формы и характера самой эпилепсии (то есть ее тяжести, длительности, частоты приступов, терапевтической резистентности, длительности применения политерапии антиконвульсантами и их доз).

Психогенно обусловленные тревожно-депрессивные расстройства возникали как реакция на наличие заболевания эпилепсией, так и вследствие ограничений, которые накладывает на больного заболевание, как результат отношения общества к больному эпилепсией. Сам факт наличия эпилептических пароксизмов служит серьезным психическим стрессором для больного, приводящим к возникновению тревожных, тревожно-депрессивных и депрессивных расстройств. Помимо изменений настроения вследствие первичной эпилептической мозговой дисфункции, важную роль в развитии тревожно-депрессивных расстройств играет негативная социальная стигматизация, ведущая к ограничениям пациента в отношении образования, профессии, социальных контактов, использования свободного времени. Психическим негативным последствием способствует ложное мнение о неизлечимости заболевания и психической неполноценности больных эпилепсией, что ведет к формированию низкой самооценки и преобладанию пессимистических установок.

У обследованных больных отмечают раздражительность, различного рода страхи, навязчивые мысли, немотивированное беспокойство, тревога, депрессия, внутреннее напряжение с невозможностью расслабиться. В ряде случаев отмечают вспышки немотивированного гнева, демонстративность поведения, обидчивость с бурными вегетативными реакциями.

Необходимо отметить, что тот или иной тип реагирования на заболевание и различные психотравмирующие факторы чаще всего зависят от личностных особенностей обследуемых. Те больные, которые имели психастенические черты личности в преморбиде, чаще переживали страх появления припадка в общественном месте (21,62 %), страх побочного действия лекарств чаще всего возникал у сенситивных лиц, очень чувствительных, неуверенных в себе, постоянно сомневающих в своих действиях (27,02 %).

Лекарственно обусловленные тревожно-депрессивные расстройства возникали след-

ствие влияния противосудорожных препаратов. Это были либо результаты передозировки, либо следствие специфического эффекта действующего вещества. Согласно полученным данным барбитураты (17,3 % обследованных данной группы), дифенин (16,4 %) и вигабатрин (7,3 %) вызывали депрессивные состояния. Сукцинамиды вызывали преимущественно повышенную раздражительность, страхи, беспокойство, агрессию, которые напрямую были связаны с их дозировкой (25,8 %). Бензодиазепины (33,2 %) приводили к повышенной утомляемости, психической и физической слабости на фоне некоторой заторможенности либо тревоги с замедленностью психических функций.

Сочетанные аффективные расстройства возникали вследствие сочетанного влияния экзогенных и эндогенных факторов и проявлялись сугубо в виде депрессивных расстройств, включавших в себя тоскливые, адинамические, тревожные, ипохондрические депрессии и депрессии с деперсонализационными нарушениями.

Тоскливые депрессии наблюдались у 46,7 % больных. Преобладающим в клинике здесь был тоскливый аффект со стойким снижением настроения, нередко сопровождающийся раздражительностью. Больные отмечали душевный дискомфорт, тяжесть в груди. У некоторых больных прослеживалась связь указанных ощущений с физическим недомоганием (головной болью, неприятными ощущениями за грудиной), которые сопровождалась моторным беспокойством, реже сочетались с адинамией.

Адинамические депрессии наблюдались у 29,4 % больных. Этих больных отличало течение депрессии на фоне адинамии и гипобулии. Большую часть времени больные находились в постели, с трудом выполняли несложные функции по самообслуживанию, характерными были жалобы на быструю утомляемость и раздражительность.

Тревожные депрессии имели место у 14,2 % больных. Тревога как компонент приступа (реже межприступного состояния) отличалась аморфной фабулой. Больные чаще не могли определить мотивы тревоги или наличия каких-либо конкретных опасений и сообщали, что испытывают неопределенный страх или беспокойство, причина которого им непонятна. Кратковременный тревожный аффект (несколько минут, реже в пределах 12 часов), как правило, был свойствен варианту фобий или компоненту припадка (в рамках ауры, самого приступа или постприпадочного состояния).

Ипохондрические депрессии наблюдались у 8,9 % больных и сопровождалась по-

стоянным ощущением физического ущерба. В клинической картине болезни ведущее место занимали ипохондрически окрашенные фобии с опасениями, что во время приступа может наступить внезапная смерть или им вовремя не окажут помощь. Редко трактовка фобий выходила за рамки указанной фабулы. Сенестопатии проявлялись ипохондрической фиксацией, особенностью которых была частота их интракраниальной локализации, а также различные вестибулярные включения (головокружения, атаксия). Реже основу сенестопатий составляли вегетативные нарушения.

Депрессии с деперсонализационными нарушениями наблюдались у 0,8 % больных. При этом варианте доминирующими были ощущения измененности восприятия собственного тела, нередко с чувством отчужденности. Изменялось также восприятие окружающего, времени. Так, больные, наряду с чувством адинамии, гипотимии, отмечали периоды, когда изменялась окружающая обстановка, ускорялось время, казалось, что увеличиваются голова, руки и т. д. Указанные переживания, в отличие от истинных пароксизмов деперсонализации, характеризовались сохранностью сознания с полной ориентировкой и носили отрывочный характер.

Полученные данные позволяют определить основные направления коррекции тревожно-депрессивных расстройств у больных эпилепсией как медикаментозными, так и психотерапевтическими методами.

На наш взгляд, при возникновении тревожных и депрессивных расстройств у больных эпилепсией целесообразным является переход на монотерапию, поскольку ряд противосудорожных препаратов обладает и тимоаналептическим, и психотропным действием. В частности, карбамазепин, соли вальпроевой кислоты и ламиктал эффективны в отношении эмоциональных расстройств у больных эпилепсией. В ряде случаев показана терапия антидепрессантами. Следует, однако, помнить, что психотропные препараты взаимодействуют фармакокинетически и фармакодинамически с противосудорожными препаратами. Трициклические антидепрессанты приводят к снижению порога судорожной готовности. Фармакокинетические взаимодействия могут привести к значительным изменениям концентрации в крови противосудорожных и антипсихотических препаратов, вызывая или усиление припадков, или токсические проявления. Предпочтительно использование новых препаратов, блокирующих обратный захват серотонина: прозака (флюоксетина), феварина (флювоксамина), циталопрама (ципрамила), пакси-

ла (пароксетина), в меньшей степени влияющих на порог судорожной готовности мозга. Имея в виду эти предосторожности, можно тем не менее отметить, что в большинстве случаев лечение антидепрессантами оказывается достаточно успешным и не приводит к учащению приступов.

Важную роль в коррекции тревожно-депрессивных расстройств играют также методы немедикаментозного воздействия.

Психотерапевтические мероприятия осуществлялись нами в виде целенаправленных бесед (нескольких или одной основной). Лечебный диалог включал диалектику при конструктивном обсуждении состояния больного. Беседа носила селективный информационно избыточный характер и заканчивалась краткой оптимистически заряженной формулировкой, относящейся к общему самочувствию пациента, его настроению. Учитывая, что положительные эмоции снимают информационные барьеры, в беседе с нашей стороны доминировал уверенный жизнерадостный тон: «Ваше самочувствие постепенно улучшается, единичные неполные приступы могут проскочить в связи с активностью проводимой терапии. Вас это не должно смущать. Вы почувствуете себя бодрее, яснее и свежее осознаете себя. Будущее открывается Вам как поле широких возможностей. В перспективе Вы сможете занять подобающее Вам место в обществе и быть полезным для других». Медленная усвояемость у больных эпилепсией, низкая внушаемость требовали повторения этих формул «открытым текстом», наряду с косвенным неустанным ободрением больных, опосредованным через все виды лечебных воздействий. Результаты этого психотерапевтического подкрепления сказывались обычно не сразу, но именно они позволяли более дифференцированно, экономно подойти к назначению различных медикаментозных средств, в том числе седативных, антидепрессивных, нейролептических.

Как показали наши наблюдения, чем не стандартнее обращение с больным, чем менее оно казенно, тем более оно энергетически информативно и, следовательно, более целесообразно в восстановлении личностных коммуникаций. Лучше, если позиция врача будет не слишком авторитарной, а его указания – не слишком директивными. Во время проведения психотерапии мы старались выступать как заинтересованные союзники больного. Соблюдение этого условия обеспечивало полноту взаимопонимания с больным.

При проведении психотерапевтических мероприятий мы опирались на систему личностного коммуникативного подхода к больным. Мы стремились к тому, чтобы больной

как заинтересованное лицо получил всю необходимую информацию о лечении. Все лекарственные назначения подкреплялись общими психотерапевтическими мероприятиями, разъяснялись и побочные действия лекарств. В амбулаторных условиях разъяснения проводились в форме инструктажа.

Мы рекомендовали больным ведение ежедневных записей по типу дневника, в которых они сообщали бы о своих переживаниях, связанных с каждым сеансом психотерапии. Изучение последних давало возможность более точно индивидуализировать и формулировать внушения, разъяснения и убеждения, а также своевременно исправлять допущенные недочеты в предыдущих сеансах. В силу характерной для больных эпилепсией инертности при проведении психотерапии оказалось обязательным создание стереотипных условий внешней обстановки.

Нами применялась психотерапия в состоянии бодрствования. С первого же дня изучения больного начиналась психотерапия в состоянии бодрствования в виде разъяснений, убеждений и внушений, направленных на успокоение больного, установление с ним прочного психотерапевтического контакта, завоевание его доверия и воспитание у него правильного отношения к болезни и к необходимости регулярного и длительного лечения. Разъяснялась необходимость выработки правильного отношения к различным житейским невзгодам, «несправедливостям», трудностям быта и умение владеть собой, своими эмоциями, манерами и движениями. Внушалась уверенность в улучшение состояния и возможность полного прекращения припадков при условии точного выполнения лекарственных назначений и соблюдения режима труда и питания. Одновременно вокруг больного делались попытки создать необходимую психологически щадящую атмосферу, наладить социальные связи и привлечь близких людей к разрешению имевших место конфликтов в быту больного и устранению психотравмирующих ситуаций.

Динамическое наблюдение за больными показало высокую эффективность применяемых методов коррекции. На фоне проводимой терапии отмечалась четкая положительная динамика, депрессивная и тревожная симптоматика редуцировалась, происходила активация социального функционирования курированных больных.

Выводы

1. У больных эпилепсией отмечаются следующие варианты тревожно-депрессивных расстройств: нозогенные (17,3 %), психогенные (33,7 %), лекарственные – вслед-

ствие влияния противосудорожных препаратов (20,3 %) и сочетанные (28,7 %).

2. Сочетанные аффективные расстройства возникали вследствие влияния экзогенных и эндогенных факторов и проявлялись сугубо в виде депрессивных расстройств, включавших тоскливые, адинамические, ипохондрические, тревожные депрессии и депрессии с деперсонализационными нарушениями

3. При коррекции тревожно-депрессивных расстройств у больных эпилепсией эффективным является использование препа-

ратов, блокирующих обратный захват серотонина (флюоксетин, флувоксамин, циталопрам, паксил) в сочетании с обязательным психотерапевтическим воздействием, включающим рациональную психотерапию, направленную на мобилизацию защитных личностных механизмов, изменение тревожной и депрессивной установки; личностно-ориентированную психотерапию, направленную на формирование адекватного самосознания, раскрытие и переработку внутреннего психологического конфликта, а также методики психической саморегуляции.

Список литературы

1. *Марьяненко Л.Б.* До сучасних проблем епілептіології. Укр. вісник психоневрології. Харків, 2001; 9, 3 (28): 36–38.

2. *Поддубный В.Л.* Современные аспекты психосоциальной реабилитации больных эпилепсией. Укр. вісник психоневрології. Харків, 2002; 10, 1 (30): 217.

КЛІНІЧНА СТРУКТУРА І КОРЕКЦІЯ ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ

В.Л. Гавенко, І.М. Стрельникова

З позицій системного підходу проведено комплексне обстеження тривожно-депресивних розладів у хворих на епілепсію. Вивчено клінічну структуру, закономірності формування, особливості перебігу тривожно-депресивних розладів і розроблено нові підходи до їх корекції та профілактики.

Ключові слова: епілепсія, тривожно-депресивні розлади, терапевтичні підходи.

CLINICAL STRUCTURE AND CORRECTION ANXIOUS-DEPRESSIVE DISORDERS IN EPILEPTIC PATIENTS

V.L. Gavenko, I.N. Strelnikova

From the position of system approach we carried out complex investigation of anxious-depressive disorders in epileptic patients. The clinical picture, rules of forming and features of course of anxious-depressive disorders were investigated. The new approaches to their correction and prophylaxis were made.

Key words: epilepsy, anxious-depressive disorders, therapeutic approaches.

Поступила 02.07.03

РОЛЬ КЕТОГЕННОЙ ДИЕТЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ ЭПИЛЕПСИИ У ПОДРОСТКОВ

Е.К. Резниченко, А.В. Шатилло, И.В. Феклина

Харьковский государственный медицинский университет

Представлены данные о применении кетогенной диеты у 11 детей 14–18 лет с фармако-резистентной формой эпилепсии. Доказана возможность значительного снижения дозы антиэпилептических препаратов у данных пациентов.

Ключевые слова: эпилепсия, кетогенная диета, противосудорожные препараты, количество приступов.

Кетогенная диета была открыта в 1920 г. в США доктором Уайлдером, который связал изменения в клинической картине у больных эпилепсией с явлением метаболического кетоацидоза, возникающим при голодании. Эффект же голодания у больных с судорожными припадками был известен на протяжении многих веков. Было установлено, что при длительном голодании организм «перестраивает» обмен веществ таким образом, что мозг начинает функционировать с большим «запасом прочности», и приступы в таких условиях развиваются реже. Кетогенная диета позволила получить такой же положительный эффект без длительного голодания. В настоящее время установлено, что ведущим звеном в механизме действия кетогенной диеты является возникновение кетоацидемии с последующим развитием внутриклеточного ацидоза клеток головного мозга. При этом снижается нейронная возбудимость и соответственно возможность возникновения гиперсинхронного разряда в эпилептогенном очаге.

В первой половине XX в. кетогенная диета применялась очень широко и ее технология, разработанная в клинике университета Джона Хопкинса и других ведущих клиниках США и Европы, была описана в каждой англоязычной книге по неврологии и психиатрии. С появлением первых антиэпилептических препаратов (АЭП) и оценкой результатов их применения интерес к кетогенной диете пошел на спад, так как подобрать антиконвульсант, выбрать дозу и вносить изменения в лечение АЭП намного проще, чем рассчитать и построить рациональное меню индивидуально на каждого больного, периодически менять набор продуктов и постоянно следить за состоянием больного, применяющего кетогенную диету.

Сущность метода заключается в том, что больной ребенок получает незначительное количество белков (1 г/кг массы тела) и ми-

нимум углеводов, а вся оставшаяся дневная норма калорий восполняется за счет жиров, потребление воды ограничивается до 60–70 мл/кг. В настоящее время классической считается кетогенная диета 4:1 (по соотношению жиров к остальным питательным веществам), однако возможно и назначение диеты 3:1 у детей с ожирением и диеты 5:1 в особенно тяжелых случаях. Переход на кетогенную диету начинается с 2–3-дневного голодания с ограничением воды – до появления кетоновых тел в моче. В первые 3 дня после голодания назначается 1/3 всего рассчитанного количества продуктов, в следующие 3 дня – 2/3 и с 7-го дня – полное количество еды. Первый эффект от кетогенной диеты в чистом виде или в комбинации с АЭП у детей от 2 до 11 лет обычно отмечается на 2–4-й неделе и проявляется снижением частоты приступов, переходом на более низкие дозы АЭП и заметным улучшением интеллектуально-мнестических функций у ребенка.

Считается что применение кетогенной диеты как самостоятельного метода терапии наиболее оправданно и эффективно у детей в возрасте от 2 до 10–11 лет (в этом случае отмечен даже определенный процент случаев полного выздоровления). Считается, что в более позднем возрасте кетогенная диета малоэффективна [1–5].

Целью данного исследования было определение эффективности кетогенной диеты у детей нетипичной возрастной группы – от 14 до 18 лет.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 11 подростков: в возрасте 14–15 лет – 4 ребенка (1-я группа) и 16–18 лет – 7 (2-я группа). У всех отмечались эпилептические приступы частотой от 5 до 8 раз в месяц. В клинике преобладали генерализованные тонико-клонические припадки (у 6 больных), комплексные парциальные припадки (у 5) и сложные абсансы (у 2).

Все они получали ди- и тритерапию высокими дозами АЭП. У 8 из 11 детей наблюдались интеллектуально-мнестические и психоэмоциональные нарушения: снижение памяти, настроения, умственной работоспособности, заторможенность и некоторая ригидность психических процессов. Всем пациентам проводилось электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование на аппарате Neurobex (Япония).

Длительность применения кетогенной диеты составляла 1 мес у четырех больных, 1,5 мес у двух и 2 мес у пяти. В течение всего срока применения кетогенной диеты больные регулярно проходили комплексное клиническое и инструментальное обследование. Всем им проводилась коррекция как медикаментозной терапии АЭП, так и состава кетогенной диеты соответственно изменениям в клиническом статусе.

Результаты. В группе подростков, получавших терапию кетогенной диетой на протяжении 2 мес, у трех детей частота приступов уменьшилась на 40 % и составила 1–2 раза в месяц, при этом тяжесть приступов и их продолжительность значительно уменьшились (рисунок). У всех подростков данной группы было отмечено снижение уровня су-

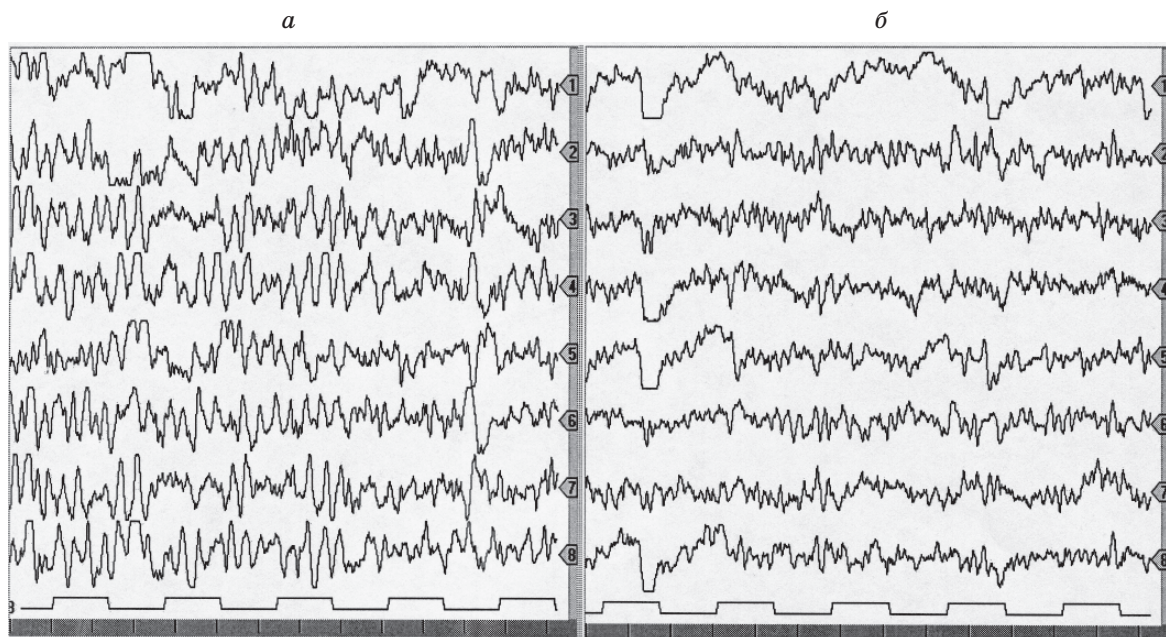
шения общего состояния, повышение настроения и умственной работоспособности.

У всех подростков 2-й и 3-й групп (с 1- и 1,5-месячным сроком применения кетогенной диеты) удалось значительно снизить дозу применяемых АЭП и в 4 случаях перейти на монотерапию основным АЭП при том же терапевтическом эффекте. У двух подростков, у которых в клинической картине приступов преобладали сложные постуральные и миоклонические абсансы, с 1-месячным сроком применения кетогенной диеты удалось добиться значительного снижения числа приступов (до 2–3 в месяц) при тех же дозировках АЭП.

Таким образом, применение кетогенной диеты для лечения эпилепсии у подростков в возрасте 14–18 лет не может быть полностью отвергнуто, так как, несмотря на неэффективность изолированного применения кетогенной диеты, она позволяет значительно снизить дозу АЭП, а следовательно, уменьшить побочные эффекты от их применения и улучшить качество жизни больного и степень его социальной адаптации.

Выводы

1. Представляется вполне очевидной строгая обратно пропорциональная зависимость



Фоновая ЭЭГ больной К., 14 лет

а – до применения кетогенной диеты; б – после 2-месячного применения. 1–8 – номера каналов

дорожной готовности на ЭЭГ, а также нормализовался уровень внутричерепного давления на ЭхоЭГ. Еще у двух подростков появилась возможность перейти на монотерапию вальпроатами с полным контролем над приступами. У этих же подростков отмечалось улуч-

количества приступов от длительности применения кетогенной диеты у подростков.

2. Применение кетогенной диеты у подростков, страдающих эпилепсией, позволяет значительно снизить дозу противосудорожных препаратов.

Список литературы

1. *Freeman J.M., Kelly M.T., Freeman J.B.* The epilepsy diet treatment: an introduction to the ketogenic diet. Demos, 1994.
2. *Kinsman S.L., Vining E.P., Quaskey S.A. et al.* Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorders: review of 58 cases. *Epilepsia* 1992; 33 (6): 1132–36.
3. *Wheless J.W.* The ketogenic diet: factor or fiction. *J. Child Neurol.* 1995; 10, 6: 419.
4. Adults on the keto diet (Harvard Neuro Web Forum)
5. *Whelless T.* Epilepsy in childhood: III. Results with the ketogenic diet. *J. Pediatr.* 1937; 10: 341–357.

РОЛЬ КЕТОГЕННОЇ ДІЄТИ В ЛІКУВАННІ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНИХ ФОРМ ЕПІЛЕПСІЇ У ПІДЛІТКІВ
О.К. Резниченко, А.В. Шатілло, І.В. Фьокліна

Наведені дані про застосування кетогенної дієти в 11 підлітків у віці 14–18 років, хворих на фармакорезистентну форму епілепсії. Доведено можливість значного зниження дози протиепілептичних препаратів у даних пацієнтів.

Ключові слова: епілепсія, кетогенна дієта, противосудомні препарати, кількість приступів.

THE ROLE OF THE KETOGENIC DIET IN TREATMENT OF PHARMACORESISTANT FORMS OF TEENAGERS EPILEPSY

O.K. Reznichenko, A.V. Shatillo, I.V. Fyoklina

In the article the data of using of the ketogenic diet in teenagers et the aged 14–18 years with pharmacoresistant forms of epilepsy are represented. The possibility of considerable decrease of the dose of antiepileptic drugs were proved.

Key words: epilepsy, ketogenic diet, anticonvulsive drugs, quantity of paroxysmes.

Поступила 02.10.03

ЛЕЧЕБНЫЕ РЕСУРСЫ ГИПНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ТРАНСА

П.А. Цай

Харьковская медицинская академия последипломного образования

В виртуальной бессознательной сюрреальности гипнотического транса осуществляется запуск saniрующих ресурсов индивида, актуализируя атрибутивные информации в иерархической структуре бессознательной психики. Гипноз – это отражение проективных функций глубинных трансцендентальных механизмов бессознательного, он есть атрибут материи электромагнитного поля нейронов правого полушария головного мозга.

Ключевые слова: гипноз, трансцендентальное, бессознательное, проективное, атрибут, электромагнитное поле, нейроны, правое полушарие.

Теория и практика современной клинической гипнотерапии находится на уровне времен А. Месмера (1734–1815) и Д. Брэда (1795–1860). Вопросы, поставленные в начале XIX в. по поводу определения онтогенетической природы гипнотического магнетизма, до сих пор остаются открытыми. Характеристические данные биопотенциала мозговых волн, отмеченные электроэнцефалографическими исследованиями в гипнотическом трансе и во сне, создали новые проблемы и определили иные подходы исследования, не продвинув ни на шаг к раскрытию феномена гипнотерапии и природы гипнотического транса. Начиная с 40-х гг. XIX в. гипноз был идентифицирован со сном, не имеющим с ним ничего общего. А трансное состояние, обычно сопутствующее концен-

трации на ассоциативный образ, например, при психоаналитическом интервью с бессознательным пациентом, с подачи основателя психоанализа З. Фрейда [1] его последователями гипнотическим трансом не считалось, они рассматривали, например, инсайт как продукт бессознательного мышления. Мы полагаем, что трудно исключить развитие трансного состояния как во время психоаналитического сеанса, так и при любом другом методе психотерапевтического взаимодействия с больным, протекающего в атмосфере доверия, эмпатии.

До настоящего времени точно неизвестна энергетическая природа гипнотического транса. Научные исследования области гипноза еще не могут дать исчерпывающие объяснения причин индивидуальных отклоне-

ний в переходной фазе «торможения» коры головного мозга во время гипнотизации и ответить на вопрос, почему одни субъекты легко впадают в гипнотический транс, тогда как с другими пациентами не происходят необходимые изменения. Нет еще удовлетворительного теоретического обоснования действенности лечебного фактора гипноза в случае органических поражений органов и систем, в то же время нет также уверенности в том, что гипноз может быть только фоном, где решающая роль остается за врачом, который посредством внушения реализует терапевтическую эффективность у больных с функциональными нарушениями. Выяснение всех этих вопросов в практике гипнотерапии актуально, и решение задач по теоретическому обоснованию некоторых сторон гипнотического феномена является целью нашего исследования.

Объект и методы обследования и лечения. Больной А.И., мужчина 34 лет, руководитель фирмы частного бизнеса, обратился по поводу избыточного веса – 180 кг, при росте 185 см. Полнота наступила вследствие дисфункции эндокринной системы. До 15 лет был гиперстенического телосложения, подвижным, играл в баскетбол и другие подвижные спортивные игры. С 16 лет, после черепно-мозговой травмы с потерей сознания, начал поправляться. Жаловался также на боли и на дискомфортное состояние в коленных суставах и крестцово-поясничных отделах позвоночного столба. После двухразовой беседы в атмосфере доверия и эмоционального комфорта, в состоянии мышечной релаксации, у больного резко начал изменяться привычный стереотип питания. Исчез аппетит, все блюда за завтраком, обедом и ужином вызывали чувство неприятия, отвращения. Рацион суточного питания ограничивался 50 граммами творога или йогурта и одним вареным сладким болгарским перцем. И, что удивительно, сам пациент отмечает, что, несмотря на резкое сокращение количества принимаемой пищи, он не испытывает физического и психического дискомфорта: отсутствует чувство голода, нет физической слабости, спазматических признаков в области живота, головокружения, потемнения в глазах, что всегда сопровождало его при прежних попытках похудеть с помощью пищевых добавок. Боли в суставах и в голени прекратились, вес начал уменьшаться непрерывно. Клинические анализы мочи, крови отличные, ЭКГ без отклонений от нормы, печень, поджелудочная железа – в пределах нормы.

К моменту написания данной статьи больной похудел до 140 кг и продолжает

сбрасывать избыточный вес. Контрольные исследования функции эндокринной системы остаются нормальными.

Второй случай: больная Л. П., 35 лет, в возрасте 9 лет перенесла хирургическую операцию в левой паховой области по поводу злокачественного новообразования мягкой ткани и лимфатических узлов в форме лимфосаркомы без метастазирования. Гистологически было подтверждено злокачественное перерождение мягкой ткани. С августа 1988 г. больная начала посещать гипнотерапевтические занятия, которые оказывали благотворное влияние на ее состояние здоровья в течение двух лет. В ноябре 2002 г. перенесла вторую операцию по иссечению опухолевого новообразования мягких тканей. Гистологически вновь был подтвержден рак мягких тканей в виде лимфосаркомы в левой паховой области без развития метастазов.

В результате непрерывного проведения гипнотерапии у больной злокачественные новообразования были локализованы и организм посредством проективных механизмов гипнотерапии осуществил защитную иммунную функцию от проникновения метастазов в соседние органы и системы. В настоящее время самочувствие больной хорошее, анализы спокойные.

Результаты и их интерпретация. На основании данных примеров и других аналогичных случаев, имевших место в нашей работе, мы делаем вывод, что в механизме гипнотерапии участвуют несколько проективных факторов, имеющих трансцендентальные, то есть запредельные, бессознательные истоки санирующей саморегуляции. Р.Д. Тукаев [2] выдвинул гипотезу, что гипнотерапия устойчиво существует в своеобразной «буферной», «сумеречной» зоне человеческого бытия на грани сознательного и бессознательного, света и тьмы, возможного и невозможного, обыденного и мистического. Согласно его модели гипнотический транс обусловливает регрессивную перестройку функционирования к уровню препубертата. Ученый считает, что «гипнотическое состояние приводит к регрессу восприятия индивида с актуализацией механизмов инфантильной, атрибутивной проекции собственного гипнотического состояния в гипнотической реальности. Гипнотическая реальность представлена перцептивно-проективным анализом актуализированной сенсорной и мнестической информации гипнотика». Гипотетическая теория Р.Д. Тукаева о проективном механизме гипнотерапии представляет собой умозрительную схему, но с позиции онтогенетической психологии делает шаг к порогу «дома колдуньи» И.Ю. Черепанова [3].

В сфере наших наблюдений над больными, страдающими также неврозами, психосоматическими заболеваниями и посттравматической резидуальной патологией, отмечено, что регресс системы саморегуляции пациента до препубертата или до начала развития болезни имеет место и клинической редкостью не является. В виртуальной бессознательной сюрреальности гипнотического транса осуществляется запуск saniрующих ресурсов индивида по изначально генетически запрограммированному руслу, актуализируя атрибутивные информации в иерархической структуре бессознательной психики пациента, совершенствуя систему как в отношении перестройки личностных параметров, так и в отношении соматической структуры тела. Процесс симптоматической трансформации при психосоматических заболеваниях и личностный гештальт при неврозах не происходят вне поля интегративных механизмов гипнотического транса, который косвенно или прямо включается в ин-

формационное пространство во всех недирективных подходах психотерапии.

Выводы

Механизмы гипноза и гипнотерапии, сформулированные З. Фрейдом в его психоаналитической теории, К.И. Платоновым в нейродинамической, Л. Шертоком как «четвертое состояние организма», В.Е. Рожновым как психофизиологический феномен сознания и бессознательного [4–6], не раскрывают глубинных механизмов лечебных факторов гипнотического транса и не объясняют по существу нейрофизиологические и энергетические основы гипнотерапии. Существующие модели гипнотерапии, в том числе и наша модель: гипноз как отражение проективных функций глубинных трансцендентальных механизмов бессознательного, как атрибут материи электромагнитного поля нейронов правого полушария, являются попыткой обосновать теоретические основы гипнотерапии.

Список литературы

1. Фрейд З. Психология бессознательного. Сб. произведений. М.: Просвещение, 1989. 448 с.
2. Тукаев Р.Д. Проективные механизмы гипнотерапии: Мат. III Всерос. конф. по психотерапии. М.: Изд-во Ин-та психотерапии, 1999: 364–368.
3. Черепанов И.Ю. Дом колдуньи, язык творческого бессознательного. М.: КСП+, 2001. 400 с.
4. Платонов К.И. Слово как физиологический и лечебный фактор. М.: Медгиз, 1963. 532 с.
5. Рожнов В.Е. Гипносуггестивная терапия. М.: Мысль, 1975. 350 с.
6. Шерток Л. Непознанное в психике человека: Пер. с фр. Общ. ред. Ф.В. Бассина. М.: Прогресс, 1982. 11 с.

ЛІКУВАЛЬНІ РЕСУРСИ ГІПНОТЕРАПЕВТИЧНОГО ТРАНСУ

П.О. Цай

У віртуальній безсвідомій сюрреальності гіпнотичного трансу відбувається запуск saniруючих ресурсів індивіду, який актуалізує атрибутивні інформації в ієрархічній структурі безсвідомої психіки. Гіпноз – це віддзеркалення проективних функцій глибинних трансцендентальних механізмів безсвідомого, він є атрибутом матерії електромагнітного поля нейронів правої півкулі головного мозку.

Ключові слова: *гіпноз, трансцендентальне, безсвідоме, проективне, атрибут, електромагнітне поле, нейрони, права півкуля.*

THE RESOURCES OF TREATMENT BY HYPNOTHERAPEUTIC TRANS

P.A. Tsai

The install of sanitation recourses of the individual is taking place in virtual unconscious surreality of hypnotic trans, by acting attributive information in consistent structure of unconscious psychics. Hypnosis is a reflection of projective function of dup independent mechanisms of unconsciousness, it is an attribute of substance in electromagnetic field of neurons of the right sphere of cerebral.

Key words: *hypnosis, independent, unconsciousness, reflection, attribute, electromagnetic field, neurons, right sphere.*

Поступила 02.04.03

ХІРУРГІЯ

ТКАНЕВАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ –
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

В.В. Лазуренко, М.И. Антонян, В.А. Питько, А.М. Феськов

Харьковский государственный медицинский университет

Проведено иммунологическое обследование 42 больных хроническим простатитом и 21 здорового мужчины (контрольная группа). В сравнительном аспекте представлены результаты традиционного лечения и комплексной терапии с использованием гетеротопической трансплантации криоконсервированной плацентарной ткани.

Ключевые слова: хронический простатит, иммунокоррекция, тканевая терапия.

Среди воспалительных заболеваний мужских половых органов наиболее распространенным является хронический простатит. В последние годы наблюдается тенденция как к увеличению абсолютной частоты этого заболевания, так и к увеличению среди заболевших числа молодых пациентов в возрасте до 20 лет. К факторам, влияющим на изменение статистических показателей, следует также отнести изменение условий жизни, более высокую осведомленность пациентов о состоянии собственного здоровья, внедрение новых диагностических технологий в современную урологическую практику [1, 2].

Эффективность лечения хронического простатита определяется, в первую очередь, уровнем диагностики и медикаментозным обеспечением. Увлечение этиотропной терапией – антибактериальными средствами, привело к изменению спектра инфекционных возбудителей, увеличению числа абактериальных форм. В последнее время успехи в лечении хронического простатита связывают, в основном, с использованием иммуностимулирующих препаратов, однако их применение не всегда эффективно [3].

В настоящее время получило научное подтверждение использование тканевой терапии в широкой медицинской практике. Одним из основных механизмов клеточной и тканевой терапии является неспецифическое воздействие на организм, выражающееся в улучшении иммунологического статуса, стимуляции репаративных процессов. Разработанные в Институте проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины (г. Харьков) новые технологии криоконсервирования биологиче-

ских материалов позволили получить значительное число препаратов для трансплантации с выраженным клиническим эффектом и в то же время безопасных для реципиентов в плане вирусной и бактериальной контаминации [4]. В частности, препараты криоконсервированной плацентарной ткани с успехом применяются в гинекологической практике для лечения сальпингоофоритов, где зарекомендовали себя благодаря эффективному полифункциональному действию [5]. Однако данных о применении криоконсервированной плацентарной ткани для лечения простатитов в доступной литературе нами не обнаружено.

Целью настоящего исследования явилось изучение иммунологических показателей у больных хроническим простатитом и оценка эффективности гетеротопической трансплантации криоконсервированной плацентарной ткани (ГТКПТ) в их комплексном лечении.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 42 мужчины в возрасте от 17 до 54 лет, страдающие хроническим простатитом. Больных разделили на две клинические группы: 1-я – 24 пациента, получавшие традиционную комплексную терапию, включающую антибиотики с учетом чувствительности к ним бактериальной флоры, иммуностимуляторы, витамины, физиотерапевтическое воздействие; 2-я – 18 пациентов, которым в комплексной терапии заболевания вместо традиционных иммуностимулирующих медикаментозных препаратов применяли ГТКПТ. Контрольную группу составил 21 здоровый мужчина, не имею-

щий в анамнезе воспалительных заболеваний предстательной железы.

Диагноз хронического простатита устанавливался на основании жалоб, изучения анамнеза, объективного обследования, дополнительных методов обследования, включавших бактериологические и бактериоскопические исследования секрета предстательной железы, мазка из уретры, метода полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа (ИФА) для выявления специфических возбудителей хронического простатита.

Иммунологический статус оценивали по результатам содержания циркулирующих иммунных комплексов, Т- и В-лимфоцитов, основных классов иммуноглобулинов (А, М, G). Изучали ряд параметров, характеризующих неспецифическую резистентность нейтрофилов периферической крови. Число Т-общих лимфоцитов определяли в реакции спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана, количество В-лимфоцитов – в той же реакции с эритроцитами мыши. Учет количества Т-супрессоров проводили методом термостабильных розеток с эритроцитами барана. Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли спектрофотометрическим методом путем преципитации в 3,5%-ном растворе полиэтиленгликоля. Содержание иммуноглобулинов основных классов в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини с использованием коммерческих сывороток против иммуноглобулинов человека производства Нижегородского НИИ эпидемиологии и микробиологии. Фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови оценивали методом завершеного фагоцитоза в прямом визуальном тесте.

Статистическую обработку полученных результатов проводили по критерию Стьюдента–Фишера, результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У большинства мужчин (85,7 %) имело место обострение хронического воспалительного процесса, у 6 (14,3 %) больных заболевание выявлено впервые. Длительность заболевания до 1 года встретилась в 31 % наблюдений, от 1 до 3 лет – в 43 % и более 3 лет – в 26 % наблюдений. Все пациенты жаловались на боли внизу живота, в промежности, мошонке, паховых сгибах различной степени выраженности, патологические выделения из мочеиспускательного канала, нарушение репродуктивной функции. Температура тела была субфебрильной у 16 (38,1 %) больных и нормальной у 26 (61,9 %). Ректальное исследование было безболезненным у 22 (52,4 %) пациен-

тов, болезненным у 20 (47,6 %). Количество лейкоцитов в крови в большинстве наблюдений (73,8 %) было в пределах нормы, у 11 пациентов (26,2 %) превышало нормальные показатели. Увеличение СОЭ отмечено у 15 (35,7 %) обследуемых.

При бактериоскопии секрета предстательной железы у 40 (95,2 %) больных было выявлено увеличение количества лейкоцитов, грибы рода *Candida albicans* обнаружены у 19 (17,1 %) мужчин.

При бактериологическом исследовании секрета предстательной железы чаще всего обнаруживали *Staphylococcus aureus* – у 26 (61,9 %) больных, *Streptococcus pneumoniae* – у 13 (30,9 %), грибы рода *Candida albicans* – у 19 (17,1 %), а также различных представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* и др.). При этом у 17 (40,5 %) пациентов микроорганизмы выявлялись в различных ассоциациях. *Chlamydia trachomatis* выявлены у 5 (11,9 %) больных, *Ureaplasma urealyticum* – у 4 (9,5 %), *Mycoplasma hominis* – у 5 (11,9 %) мужчин.

Анализ исходных иммунологических показателей у больных хроническим простатитом показал следующее.

Относительное содержание зрелых тимус-зависимых лимфоцитов составило $(52,5 \pm 3,8) \%$, что достоверно ($p < 0,05$) ниже по сравнению с показателями контрольной группы – $(66,8 \pm 2,5) \%$. При этом достоверное ($p < 0,05$) снижение содержания Т-хелперов [$(25,9 \pm 2,8) \%$] сопровождалось менее выраженным снижением ($p > 0,05$) относительного количества Т-супрессоров – $(22,3 \pm 1,2) \%$. Такое перераспределение концентрации Т-хелперов и Т-супрессоров с выраженным снижением иммунорегуляторного индекса $(1,16 \pm 0,12)$ по сравнению с контрольными показателями $(1,74 \pm 0,11)$ свидетельствует о хроническом течении заболевания и его склонности к рецидивированию. В свою очередь, уменьшение количественных показателей Т-клеточного звена иммунитета является одной из характерных особенностей состояния иммунной системы у данной категории пациентов. Относительное содержание в периферической крови больных В-лимфоцитов не претерпевало достоверных изменений по сравнению с таковым у пациентов контрольной группы ($p > 0,05$). Характерной особенностью изменения иммунного статуса явилось достоверное ($p < 0,05$) увеличение содержания 0-лимфоцитов [$(24,6 \pm 1,2) \%$] по сравнению с показателями, полученными у здоровых мужчин [$(11,4 \pm 2,1) \%$]. Несмотря на отсутствие значительных изменений в количественном составе В-лимфоцитов, продукция основных классов иммуноглобулинов характеризова-

лась увеличением содержания IgG [(15,6±0,8) г/л] и IgM [(1,6±0,3) г/л] и снижением IgA [(2,1±0,2) г/л] у большинства больных хроническим простатитом. Обнаружено также исходное повышение в сыворотке крови ЦИК до (128,3±19,5) усл. ед. (p<0,05). Фагоцитарное число, а также количество фагоцитирующих нейтрофилов увеличено до (4,1±0,3) усл. ед. (p>0,05) и (91,4±1,9) % (p<0,05) соответственно. У мужчин контрольной группы перечисленные показатели равнялись (3,6±0,5) усл. ед. и (75,1±2,4) % соответственно. Повышенный уровень поглотительной способности фагоцитирующих нейтрофилов периферической крови больных простатитом сопровождался подавлением их переваривающей активности, на что указывало достоверное (p<0,05) снижение показателя бактерицидной активности нейтрофилов [(25,9±0,5) %] и индекса завершенности фагоцитоза [(0,65±0,02) усл. ед.].

Таким образом, анализ оценки состояния иммунного статуса больных хроническим простатитом до лечения свидетельствует о ряде существенных изменений всех звеньев иммунитета. После проведения традиционной терапии были обнаружены следующие изменения иммунологических показателей: некоторое увеличение по сравнению с исходным уровнем относительного количества Т-хелперов [(49,3±2,4) %] с параллельным увеличением Т-супрессоров [(23,5±1,6) %]. Повышение числа Т-супрессоров по отношению к Т-хелперам можно рассматривать как признак завершения патологического процесса.

Анализ результатов обследования гуморального звена иммунитета после проведенной традиционной терапии показал снижение концентрации сывороточных IgG до (11,8±0,6) г/л и IgM до (1,1±0,1) г/л с незначительным увеличением уровня IgA до (2,3±0,3) г/л. Содержание ЦИК к окончанию традиционного лечения также несколько уменьшалось – до (111,8±9,5) усл. ед. Состояние фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови свидетельствовало о выраженной активации фагоцитов [(97,2±3,6) %] с одновременным отсутствием завершенности фагоцитоза [(0,85±0,1) усл. ед.]. Таким образом, несмотря на проведение этиотропной терапии, которая клинически была довольно эффективной, состояние иммунокомпетентной сферы оставалось инкурабельным у большинства больных.

На 14-й день после ГТКПТ уровень относительного количества лимфоцитов составил (32,3±2,4) %, что в 1,5 раза превысило данный показатель в группе сравнения (p<0,05). В то же время отмечена нормализация показателей Т-клеточного звена иммунитета.

Комплексное лечение хронического простатита с использованием тканевой терапии привело к достоверному (p<0,05) увеличению содержания Т-лимфоцитов [(69,7±5,9) %] и Т-хелперов [(38,1±2,6) %], в то время как относительное количество клеток, обладающих супрессорными свойствами, не отличалось достоверно от такового в группе сравнения (p>0,05). Кроме того, наблюдалось достоверное (p<0,05) снижение содержания в периферической крови 0-клеток [(8,9±0,7) %]. Характерными изменениями в гуморальном звене иммунитета после комплексного лечения с использованием ГТКПТ являются достоверное (p<0,05) повышение концентрации уровня IgA [(3,4±0,2) г/л] и уменьшение числа ЦИК [(72,9±7,3) усл. ед.]. Обращает на себя внимание достоверное (p<0,05) повышение переваривающей функции нейтрофилов периферической крови больных основной группы. Индекс завершенности фагоцитоза превысил аналогичный показатель в группе сравнения в 1,4 раза [(1,5±0,2) усл. ед.]. Более выраженная стабилизация большинства показателей фагоцитарной активности нейтрофилов после гетеротопической трансплантации фрагмента криоконсервированной плацентарной ткани, чем после традиционной терапии хронического простатита, свидетельствует о более активном иммунокорректирующем действии тканевой трансплантации по сравнению с медикаментозным лечением.

Следует также отметить, что после традиционной комплексной противовоспалительной терапии клиническое выздоровление отмечено у 13 (54,2 %) мужчин, улучшение – у 9 (37,5 %); у 2 (8,3 %) больных лечение не дало позитивного результата. При комплексном лечении с применением ГТКПТ клиническое выздоровление наступило у 15 (83,4 %) больных, значительное улучшение состояния – у 3 (16,6 %).

Таким образом, изучение иммунного статуса у мужчин с хроническим простатитом позволило выявить нарушения клеточного иммунитета, наиболее выраженные в Т-звене, повышенный уровень ЦИК, дисбаланс IgA, IgG и IgM, изменение бактерицидной активности и переваривающей функции нейтрофилов. Традиционное противовоспалительное лечение, несмотря на наличие признаков клинического выздоровления, не приводит к нормализации иммунологических показателей. Однократное использование ГТКПТ вызывает нормализацию количества лейкоцитов, Т-лимфоцитов, соотношения субпопуляций тимусзависимых лимфоцитов, снижение концентрации ЦИК, восстановление функции нейтрофилов периферической крови у больных с хроническим воспалением предстатель-

ной железы, что значительно повышает эффективность проводимой терапии.

Выводы

1. Хронический простатит приводит к значительным нарушениям в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета мужчины, что требует адекватной иммунокоррекции.

2. Использование гетеротопической трансплантации криоконсервированной плацентарной ткани в комплексном лечении больных хроническим простатитом оказывает выраженный клинический и иммунокорригирующий эффект, что позволяет рекомендовать его для широкого применения в практической урологии.

Список литературы

1. Геев Ю.В., Виненцов Ю.А., Шамраев С.Н. Диагностика и лечение хронического простатита. Мочекаменная болезнь: Мат. научн. тр. 7-го Междунар. конгресса. Харьков, 1999: 307–310.
2. Мамбетов Ж.С. Этиологические факторы хронического простатита. Современные проблемы урологии: Мат. 6-го Междунар. конгресса урологов. Харьков: Факт, 1998: 315–317.
3. Яценко О.К. Этапы диагностики и лечебно-реабилитационных мероприятий при хроническом простатите. Там же: 317–319.
4. Грищенко В.І., Прокопюк О.С., Юрченко Т.М., Строна В.І. Заготівля, криоконсервування екстрактів фетальних тканин та їх клінічне застосування: Метод. рекомендації. Харків, 1999. 40 с.
5. Грищенко В.І., Пітько В.А., Субота Н.П. Вплив тканинних біостимуляторів на імунологічні показники у жінок з підгострим сальпінгофоритом. Педіатр., акуш. та гінекол. 2000; 3: 117–120.

ТКАНИННА ТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПРОСТАТИТ – ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

В.В. Лазуренко, М.І. Антонян, В.А. Пітько, О.М. Феськов

Проведено імунологічне дослідження 42 хворих на хронічний простатит і 21 здорового чоловіка (контрольна група). В порівняльному аспекті представлено результати традиційного лікування і комплексної терапії з використанням гетеротопічної трансплантації криоконсервованої плацентарної тканини.

Ключові слова: хронічний простатит, імунокорекція, тканинна терапія.

TISSUE' THERAPY AT COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONICLED PROSTATITIS – THE IMMUNOLOGICAL ASPECTS

V.V. Lazurenko, M.I. Antonyan, V.A. Pitko, A.M. Feskov

42 patients with chronicled prostatitis and 21 healthy men (control group) had been gone under the immunological therapy. The results of ordinary treatment and complex therapy using heterotopic transplantation cryoconserved placental tissue were compared.

Key words: chronicled prostatitis, immunocorrection, tissue' therapy.

Поступила 12.03.03

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕМЦИТАБИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Ю.А. Винник, М.Ю. Неффа, Г.С. Ислямова

*Харьковская медицинская академия последипломного образования
Харьковский областной клинический онкологический диспансер*

Изучены непосредственные и отдаленные результаты комплексного лечения 83 больных местно-распространенным раком шейки матки. Установлено, что применение в качестве модификатора предоперационной лучевой терапии гемцитабина в комбинации с карбоплатином повышает эффективность и улучшает результаты лечения этой категории пациенток. **Ключевые слова:** рак шейки матки, гемцитабин, неoadъювантная химиолучевая терапия, эффективность лечения.

Рак шейки матки (РШМ) все еще остается одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований, занимая 7-е место среди всех опухолей у женщин и 2-е место среди онкогинекологических заболеваний. Выживаемость больных РШМ связана со стадией заболевания, способами лечения, периодом времени после окончания лечения и другими факторами [1]. По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, однолетняя выживаемость больных РШМ в 90-х гг. составила 84 %; трехлетняя – 66 %; пятилетняя – 62 %. Эти данные свидетельствуют о первостепенном значении ранней диагностики и своевременном лечении больных РШМ. Многие онкологи отмечают на сегодняшний день существенный рост показателя запущенности в структуре заболеваемости этой патологией. Удельный вес больных РШМ III–IV стадий в 1990 г. составил 34,2 %, в 1995 г. – 38,8 % [2].

Неуклонный рост запущенности РШМ, а также рост отмеченной заболеваемости у женщин молодого возраста диктуют необходимость разработки новых и совершенствования уже существующих методов комбинированного и комплексного лечения данной патологии [3].

На сегодняшний день лучевая терапия и хирургические методы лечения местно-распространенных форм РШМ являются наиболее эффективными и считаются стандартными. Использование повышенных доз облучения при проведении лучевой терапии приводит к повреждению тканей и органов малого таза, что, в свою очередь, лимитирует дальнейшее увеличение дозы лучевого лечения. В связи с этим с начала 70-х гг. XX ст. интенсивно изучаются возможности внедрения в клиническую практику химиотерапии и ее сочетания с лучевой терапией и хирургическим лечением [4].

Данные, представленные еще в конце 80-х гг. XX ст. несколькими исследовательскими группами из разных стран мира, касающиеся применения химиотерапии на фоне проведения предоперационной лучевой терапии у пациенток с местно-распространенным РШМ, позволили сделать вывод о возможном влиянии химиотерапии как на первичную опухоль, так и на лимфогенные метастазы [5]. Таким путем можно улучшить безрецидивную выживаемость, удаляя во время оперативного вмешательства потенциально резистентные очаги в параметральной клетчатке [6].

Методы лекарственной терапии и их сочетание с лучевой терапией у больных РШМ по-прежнему находятся в стадии клинического изучения [7]. На современном этапе стандартом при проведении химиолучевой терапии остаются схемы, включающие препараты платины (цисплатин, карбоплатин), которые наиболее полно оценены в исследованиях Гинекологической онкологической группы (GOG), выполненных в 80-х гг. Установлено, что применение препаратов платины обеспечивает прирост пятилетней выживаемости больных местно-распространенными формами РШМ с 58 до 73 %. Из новых цитостатиков, с которыми все чаще комбинируют препараты платины, заслуживают внимания иринотекан, кселода, таксаны, гемцитабин, новельбин. В литературе появляются данные, демонстрирующие высокую эффективность применения комбинации платиносодержащих препаратов и гемцитабина в химиолучевом лечении РШМ [8].

Одной из нерешенных проблем остается выбор оптимального соотношения химио- и лучевой терапии. Многие отечественные и зарубежные авторы предлагают применять химиотерапию в качестве модификатора

неoadьювантною лучевою терапією з метою посилення локального контролю за опухоллю, зменшення її об'єму, покращення умов для проведення оперативного втручання та зниження ризику інтраопераційної дисемінації опухолевих клітин [9, 10].

Настояннє дослідження підприємно з метою вивчення неосередствених та оддалених результатів застосування гемцитабину в комплексному ліанні больних мєстно-распространеним РШМ.

Матеріал і методи. Под наблюдением находилось 83 больнх РШМ, которым проведено комплексное лечение на базе Харьковского областного клинического онкологического диспансера за период 1998–2002 гг. Для изучения и сравнительного анализа непосредственных и отдаленных результатов проведенного лечения все больные были разделены на две рандомизированные группы. Средний возраст пациенток составил: 1-я группа – (38,99±0,87) года; 2-я – (41,21±0,98) года ($p>0,05$).

По стадиям опухолевого процесса больные были распределены следующим образом: T_{2a}N₀M₀ ст. в 1-й группе – у 22 [(64,70±0,11) %] больнх, во 2-й – у 30 [(61,22±0,14) %]; T_{2a}N₁M₀ ст. – у 12 [(35,30±0,12) %] и 19 [(38,78±0,10) %] пациенток соответственно ($p>0,05$).

Следует отметить, что при сравнительном анализе частоты встречаемости различных гистологических типов опухоли исследуемые группы больнх достоверно не различались. Плоскоклеточный рак в 1-й группе выявлен у 20 [(58,81±1,09) %] больнх, во 2-й – у 30 [(61,22±1,08) %]. Аденокарцинома установлена в 1-й у 10 [(29,41±1,91) %] больнх, во 2-й – у 14 [(28,58±1,10) %]. Низкодифференцированный рак отмечен соответственно у 4 [(11,78±1,02) %] и у 5 [(10,20±0,99) %] больнх.

Экзофитная форма роста опухоли в 1-й группе установлена у 20 [(58,82±0,04) %] больнх, во 2-й – у 28 [(57,14±0,08) %]; эндофитная и смешанная формы – соответственно у 14 [(41,18±0,14) %] и у 21 [(42,85±0,15) %] пациенток ($p>0,05$).

Всем больным на I этапе лечения проведена дистанционная гамма-терапия с двух противолжащих фигурных полей РОД-2 Гр. и СОД-20 Гр.

У 34 пациенток 1-й группы в качестве радиомодификатора использована комбинация карбоплатин–гемцитабин. Инфузия гемцитабина проводилась в течение 30 мин в 1-й и 8-й день проведения лучевой терапии разовой дозой 1000 мг/м² (курсовая доза – 2000 мг/м²). Карбоплатин вводился на фоне лучевой терапии в 1, 8 и 15-й день в разовой дозе 150 мг/м²

(курсовая доза – 450 мг/м², АUC 5). Модификация предопераційной лучевой терапии у 49 больнх 2-й группы проводилась введением карбоплатина в сочетании с циклофосфамидом. Карбоплатин вводился в том же режиме, что и больным 1-й группы. Циклофосфамид вводился при облучении в 1, 5, 9, 13 и 17-й день в разовой дозе 200 мг/м² (курсовая доза – 1000 мг/м²).

На II этапе лечения всем больным РШМ выполнена расширенная пангистерэктомия по методу Вертгейма. Интервал между неoadьювантною терапією и оперативным втручанием составил 48 часов. В послеопераційном периоде всем больным выполнена дистанційная гамма-терапия статическим методом РОД-2 Гр. При этом суммарные дозы облучения у пациенток, у которых в лимфатических узлах метастазы опухоли не выявлены, составляли 40 Гр, а при наличии лимфогенных метастазов в подвздошнх и/или запирательных лимфатических узлах – 50 Гр.

Эффективность проведенного лечения оценивали по критериям ВОЗ. Характер и степень выраженности поздних лучевых повреждений (RTOG/EORTC) оценивали по 6-балльной шкале; частоту, характер и степень выраженности побочных эффектов введения химиопрепаратов – по 5-балльной. Для учета токсичности использовали рекомендации ВОЗ и Международного противоракового союза. Отдаленные результаты представлены показателями трехлетней и прогнозируемой пятилетней выживаемости больнх РШМ, которые рассчитывались с помощью построения таблиц дожития.

Результаты. Развившиеся осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, диарея, при применении предопераційной химиолучевой терапии (ХЛТ) отмечались в основном 0–II ст. токсичности. Установлено, что у 9 [(26,23±3,71) %] пациенток 1-й группы и у 9 [(17,41±3,14) %] 2-й проведение ХЛТ не сопровождалось тошнотой (0 ст. токсичности), у 5 [(14,32±2,45) %] больнх 1-й группы и у 5 [(10,92±1,73) %] 2-й – рвотой; у 32 [(95,27±9,31) %] больнх 1-й группы и у 44 [(89,19±9,11) %] 2-й – диареей.

Названные побочные эффекты I ст. токсичности по ВОЗ выявлены у большинства больнх: тошнота и рвота – у 53 [(63,85±8,12) %] пациенток; диарея – у 7 [(8,43±0,98) %]. При этом в группе больнх, которым применялась комбинация карбоплатин–циклофосфамид, отмечены побочные эффекты химиотерапии III ст. токсичности по ВОЗ: тошнота – у 4 [(8,77±1,69) %], рвота – у 5 [(10,78±1,76) %].

В ходе исследования не выявлено выраженного влияния проведенной предоперацій-

онной ХЛТ на гемопоэз. У большинства больных не установлено случаев снижения количественных значений показателей гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов под воздействием проводимого лечения (0 ст. токсичности). Лейкопения I ст. установлена у 2 [(4,73±0,99) %] пациенток 1-й группы и у 20 [(41,37±4,04) %] больных 2-й группы. У 4 [(11,77±1,20) %] больных 1-й группы и у 1 [(2,04±1,18) %] больной 2-й группы выявлена тромбоцитопения II ст. токсичности по ВОЗ. Анемия, соответствующая II ст. токсичности, не установлена. У 8 [(15,05±2,84) %] больных 2-й группы отмечена лейкопения, соответствующая II ст. токсичности.

При изучении и анализе нарушений со стороны функции почек отмечено следующее: гематурия не наблюдалась ни у одной из 83 исследуемых больных РШМ; повышение уровня креатинина, соответствующее I ст. токсичности по ВОЗ, имело место у 8 [(20,59±7,99) %] пациенток 1-й группы и 7 [(15,19±2,80) %] – 2-й. Не установлено протеинурии при проведении неoadъювантной ХЛТ (0 ст. токсичности) у большинства пациенток обеих групп: 1-я группа – 29 [(85,35±4,14) %] и 2-я группа – 38 [(78,17±7,23) %] пациенток.

Развившиеся осложнения при проведении химиотерапии были прогнозируемы и успешно купировались общепринятыми способами лекарственной терапии.

Лучевые повреждения прямой кишки и мочевого пузыря составляют основу как ранней, так и поздней лучевой патологии у больных РШМ. В ходе исследования проведено изучение и сравнительный анализ лучевых повреждений, развившихся при различных вариантах предоперационной ХЛТ. Установлено, что у 35 [(42,16±2,55) %] пациенток исследуемых групп выявлены ранние лучевые реакции со стороны мочевого пузыря и у 7 [(8,43±1,16) %] – со стороны прямой кишки. У большинства больных проведение предоперационной ХЛТ не привело к возникновению ранних лучевых циститов (0 ст.): 1-я группа – 20 [(58,82±1,29) %] больных, 2-я – 28 [(57,14±1,57) %]. Следует отметить, что в ходе проведения предоперационной ХЛТ II ст. по шкале RTOG/EORTC ранних лучевых циститов не установлено при использовании комбинации карбоплатин-гемцитабин, тогда как ХЛТ, проведенная с применением карбоплатина в сочетании с циклофосфамидом, привела к возникновению этого осложнения II ст. выраженности у 6 [(12,25±1,97) %] больных. Достоверно ниже и количество больных РШМ, у которых развились ранние лучевые ректиты I ст. при применении гемцитабина в предоперационной ХЛТ по сравнению с использовани-

ем комбинации карбоплатин-циклофосфамид: 1-я группа – 2 [(5,88±0,29) %] больные, 2-я – 5 [(10,21±0,81) %]. Лучевые осложнения, возникшие при применении различных вариантов неoadъювантной терапии, не потребовали проведения каких-либо дополнительных лечебных мероприятий и купировались общепринятыми методами.

После проведения различных вариантов предоперационной ХЛТ дополнительные технические особенности при выполнении оперативных вмешательств не отмечены. Интраоперационных осложнений в исследуемых группах больных не установлено. Послеоперационная летальность составила 0 %.

Установлено, что наиболее частыми послеоперационными осложнениями в исследуемых группах больных были циститы – 60 [(72,29±0,13) %] случаев, и забрюшинные лимфатические кисты – 10 [(12,05±0,97) %] случаев. Проведение предоперационной ХЛТ с использованием комбинации карбоплатин-гемцитабин достоверно уменьшило количество послеоперационных циститов: 1-я группа – 22 [(64,71±0,82) %] больные, 2-я – 38 [(77,55±0,02) %]. Количество выявленных послеоперационных забрюшинных лимфатических кист сравнимо в группах: 1-я – 4 [(11,76±0,88) %] пациентки, 2-я – 6 [(12,24±1,53) %]. Указанное осложнение является специфическим послеоперационным осложнением расширенной экстирпации матки с придатками и последствием радикального удаления тазовой клетчатки, на частоту возникновения которого в большой степени влияет предоперационная лучевая терапия. Полученные в ходе исследования данные указывают на то, что использование химиотерапии в качестве радиосенсибилизатора не приводит к увеличению частоты возникновения послеоперационных лимфокист.

Установлено, что применение комбинации карбоплатин-гемцитабин в предоперационной ХЛТ привело к повышению эффективности лечения больных местно-распространенным РШМ. Число объективных ответов в 1-й группе составило 100 % [(29,41±1,64) % – полная регрессия, (70,59±0,35) % – частичная]; а во 2-й группе – (87,75±1,30) % [(22,45±1,28) % – полная регрессия, (65,31±0,22) % – частичная] ($p < 0,05$). При этом использование введения на фоне лучевой терапии комбинации карбоплатин-гемцитабин достоверно увеличило число полных регрессий опухоли по сравнению с аналогичным показателем группы больных РШМ, которым проведена предоперационная ХЛТ с применением карбоплатина в сочетании с циклофосфамидом: (29,41±1,64) и (22,45±1,28) % соответственно.

Использование гемцитабина в сочетании с карбоплатином в проведении неоадьювантной ХЛТ позволяет на 12 % увеличить трехлетнюю безрецидивную выживаемость и на 10 % общую трехлетнюю выживаемость больных РШМ по сравнению с применением циклофосфида в комбинации с аналогичным режимом введения карбоплатина, что указывает на несомненную перспективность предложенного метода комплексного лечения этой категории пациенток.

Таким образом, использование гемцитабина в комбинации с карбоплатином в качестве модификатора предоперационной лучевой терапии позволяет повысить эффективность комплексного лечения за счет увеличения количества объективных ответов и трехлетней безрецидивной выживаемости и улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты его применения путем достоверного повышения трехлетней выживаемости у больных местно-распространенным РШМ.

Выводы

1. Применение предоперационной химиолучевой терапии с использованием в качестве радиосенсибилизатора гемцитабина в курсовой дозе 2000 мг/м² в сочетании с карбоплатином в курсовой дозе 450 мг/м² вызывает побочные эффекты минимальной степени токсичности по ВОЗ (0–I ст.), что указывает на хорошую переносимость большими

этой комбинации препаратов в предложенном режиме введения. Установлено уменьшение на 5 % количества ранних лучевых повреждений со стороны мочевого пузыря и на 8 % – со стороны прямой кишки при проведении неоадьювантной химиолучевой терапии с использованием карбоплатина и гемцитабина по сравнению с применением комбинации карбоплатин–циклофосфамид в неоадьювантной химиолучевой терапии у больных раком шейки матки.

2. Проведение предоперационной химиолучевой терапии с использованием сочетания карбоплатин–гемцитабин не привело к ухудшению условий для выполнения оперативных вмешательств и не сказалось на увеличении количества и расширении спектра послеоперационных осложнений, а также позволило на 13 % снизить количество наиболее часто встречающегося осложнения – послеоперационного цистита – по сравнению с применением комбинации карбоплатин–циклофосфамид в предоперационной химиолучевой терапии у больных раком шейки матки.

3. Предложенный метод неоадьювантной терапии повышает эффективность проведения комплексного лечения больных раком шейки матки за счет увеличения на 12 % числа объективных ответов и на 12 % трехлетней безрецидивной выживаемости, а также улучшает результаты проводимого лечения путем увеличения на 10 % показателя трехлетней выживаемости.

Список литературы

1. *Weiderpass E.* Hormonal risk factors of cancer in humans point of cancer epidemiologist. International conference. Hormonal carcinogenesis. SPB 2000: 22–23.
2. *Greenlee R., Murray T., Bolden S. et al.* Cancer statistics. CA Cancer J. Clin. 2001; 36: 5115.
3. *Ременник Л.В., Новикова Е.Г., Мокина В.Д. и др.* Злокачественные новообразования женских половых органов. Рос. онкол. журн. 1997; 6: 4–8.
4. *Вишневская Е.Е., Косенко И.А.* Отдаленные результаты комплексной терапии больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом. Вопросы онкологии 1999; 45, 4: 420–423.
5. *Иванкова В.С., Евтушенко Г.В., Воробьева Л.И.* Радиомодификаторы в комплексном лечении рака матки: Мат. I съезда онкологов стран СНГ. М., 1996; 2: 456.
6. *Бохман А.В., Вишневский А.С., Максимов С.Я. и др.* Петербургская школа онкогинекологии: некоторые итоги и перспективы. Вопросы онкологии 1997; 43, 1: 39–46.
7. *Landoni F., Maneo A., Colombo A. et al.* Randomized study of radical surgery. Radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. Lancet 1997; 350: 535–540.
8. *Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B. et al.* Concurrent cisplatin based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 1144–1153.
9. *Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B. et al.* Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage Ib cervical carcinoma. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 1154–1161.
10. *Morris M., Eifel P., Lu J. et al.* Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and paraaortic radiation for high risk cervical cancer. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 1137–1143.

РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ ГЕМЦИТАБІНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ

Ю.О. Вінник, М.Ю. Неффа, Г.С. Іслямова

Вивчено безпосередні та віддалені результати комплексного лікування хворих на місцеворозповсюджений рак шийки матки. Встановлено, що застосування в якості модифікатора передопераційної променевої терапії гемцитабіну в комбінації з карбоплатином підвищує ефективність і покращує результати лікування цієї категорії пацієнток.

Ключові слова: рак шийки матки, гемцитабін, неоад'ювантна хіміопроменева терапія, ефективність лікування.

RESULTS OF USING GEMZAR IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH CERVICAL CANCER

Yu.O. Vinnik, M.Yu. Neffa, G.S. Islyamova

The immediate and remote outcomes of complex treatment of 83 patients with cervical cancer are investigated. It is known, that the application as the beforeoperational modifier in radical therapy gemzar in a combination with carboplatin raises efficiency and improves results of treatment of this category of patients.

Key words: cancer of cervix of a uterus, gemzar, beforeoperational chemotherapy, radical therapy, efficiency of treatment.

Поступила 26.06.03

АМІНОТРАНСФЕРАЗНА АКТИВНІСТЬ ПРИ АБДОМІНАЛЬНОМУ СЕПСИСІ ТА СИНДРОМІ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ

Р.І. Сидорчук

Буковинська державна медична академія

Вивчено загальні закономірності динаміки змін активності амінотрансфераз при абдомінальному сепсисі та синдромі системної запальної реакції. Виявлені неоднорідні зміни активності АлАТ і АсАТ є результатом розвитку цитолітичного синдрому, який характеризує ушкодження гепатоцитів внаслідок запального процесу в очеревинній порожнині. Ці порушення вказують на погіршення функціонального стану печінки, яке, однак, не досягло ступеня клінічної маніфестації гострої печінкової недостатності.

Ключові слова: абдомінальний сепсис, метаболізм, аланінамінотрансфераза, аспартамінотрансфераза.

Абдомінальний сепсис (АС) вважається одним з найважливіших різновидів хірургічного сепсису [1]. Водночас окремі питання етіології, патогенезу, танатогенезу АС, профілактики та лікувальної тактики при цій патології залишаються недостатньо визначеними [2, 3]. Літературні джерела вказують на порушення ферментного гомеостазу при АС, як одну з важливих складових його патогенезу [4]. З цієї позиції амінотрансферази можуть виступати в ролі як маркерів цитолітичного синдрому, так і активаторів кatabолічних механізмів обміну речовин [2, 5–6].

Метою даного дослідження було встановлення загальних закономірностей змін активності амінотрансфераз при абдомінальному сепсисі та синдромі системної запальної реакції.

Матеріал і методи. Об'єктом дослідження були 52 хворих на різні форми абдомінального сепсису віком 18–69 років, середній вік (41,93±3,47) років. Контрольну групу склали 17 пацієнтів, яким виконувались планові оперативні втручання, не пов'язані з очеревинною порожниною.

Об'єктивна інформація про термінологію, епідеміологію і класифікацію абдомінального сепсису досить суперечлива, що значною мірою пов'язано з різним трактуванням цього

поняття у вітчизняній і зарубіжній літературі [1–15]. Багато в чому такого роду проблеми зв'язані з тривалою дискусією у відношенні самого поняття «сепсис» [8–9, 12–13]. Так, основні сучасні критерії діагностики сепсису і септичного шоку були вперше визначені ще у 90-х рр. минулого століття. Дані критерії багаторазово обговорювались і узгоджувались на наукових форумах, у тому числі й у країнах СНД, стали загальноприйнятим стандартом у сепсисології [12]. Тільки окремі автори, як правило, не хірурги, заперечують вірогідність даних критеріїв [9, 13]. Тому діагноз АС вважали за доцільне виставляти при наявності двох та більше [1–3, 5–8, 10–12, 14–15] симптомів SIRS (systemic inflammatory response syndrome – синдром системної запальної реакції), що поєднувався з перебігом гнійно-деструктивних процесів у очеревинній порожнині. Результати бактеріологічного дослідження також брались до уваги у постановці діагнозу АС, частково враховувались дані модифікованого АРАСНЕ II і Мангеймського перитонеального індексу. АС був наслідком деструктивного (флегмонозного, гангренозного, гангренозно-перфоративного) холециститу у 10 хворих (19,23 %), гострого деструктивного апендициту – у 19 (36,54 %), перфора-

тивної виразки дванадцятипалої кишки та шлунка – у 11 (21,15 %), гострого деструктивного панкреатиту – у 8 (15,39 %), проникаючого поранення черевної порожнини – у 1 (1,92 %), закритої травми органів черевної порожнини з пошкодженням цілісності кишки – у 2 (3,85 %), перфорації голодної кишки іноземним тілом (риб'яча кістка) – у 1 хворого (1,92 %). У всіх пацієнтів у тій чи іншій мірі були виражені перитонеальні симптоми, які свідчили про розширення вогнища запального процесу на очеревину, але прямої залежності між поширеністю процесу в очеревинній порожнині і вираженістю АС відмічено не було. SIRS-2 (наявність двох симптомів SIRS) діагностували у 9 (17,31 %) хворих (1-ша група), SIRS-3 у 25 (48,08 %) – 2-га група, SIRS-4 у 18 (34,62 %) – 3-тя група. Усім хворим проводилось комплексне уніфіковане лікування, що включало передопераційну підготовку, обов'язкове оперативне втручання та комплексне післяопераційне лікування [1–4, 8, 10–12, 14–15]. Загальна летальність склала 17,31 %, з них 1 хворий (11,11 %) з 1-ї групи, 2 (22,22 %) з 2-ї та 6 хворих (66,67 %) з 3-ї.

Визначення активності аспартатаміно-трансферази (АсАТ) [КФ 2.6.1.1] та аланін-амінотрансферази (АлАТ) [КФ 2.6.1.2] проводилось апаратним методом на обладнанні фірми Копе (Фінляндія). Отримані дані були статистично оброблені.

Результати та їх обговорення. Активність АсАТ у хворих контрольної групи підвищувалася відносно показників доопераційного періоду на 3-тю добу після операції, на 5-ту добу її рівень знижувався, а на 7-му – був дещо нижчим за початковий, але невірогідно ($p > 0,05$), табл. 1. У хворих 1-ї групи протягом усього післяопераційного періоду відмічалася тенденція до підвищення активності АсАТ, а у хворих 2-ї групи вірогідні підвищення цього показника спостерігалося на 3-тю та 5-ту доби після операції. Окрім

статистично вірогідного підвищення активності АсАТ у крові пацієнтів 3-ї групи, що виявлено в 1-шу післяопераційну добу, у подальшому спостерігалася тенденція до підвищення активності цього ферменту, яка зберігалася до 10-ї доби післяопераційного періоду.

Впродовж 1-ї доби після операції групові показники активності АсАТ не відрізнялися від таких у контролі; на 3-тю добу при загальній тенденції до підвищення АсАТ вірогідне підвищення її активності відмічалось у хворих 2-ї групи; на 5-ту добу активність ферменту була вище контрольного рівня при всіх формах АС, а на 7-му добу після операції вірогідне підвищення рівня АсАТ в крові зберігалось у хворих 2-ї та 3-ї груп. Таким чином, визначається певна залежність тривалості збереження високої активності АсАТ від ступеня вираженості АС.

У меншій мірі змінювалась активність АлАТ (табл. 2). Так, у хворих контрольної групи на 1-шу, 3-тю та 5-ту доби спостерігалася слабка тенденція до підвищення рівня АлАТ у крові, а на 7-му добу спостережень активність АлАТ була вірогідно нижчою, ніж у доопераційному періоді. У хворих 1-ї групи невірогідне підвищення АлАТ відмічалось впродовж усього періоду спостережень. Для хворих 2-ї групи характерною була гіперферментемія з вірогідним підвищенням на 5-ту та 7-му доби після операції. На 10-ту добу активність АлАТ була вищою за таку у хворих контрольної групи в доопераційний період, але різниця не була вірогідною. У хворих 3-ї групи коливання рівнів активності АлАТ крові мали різнонаправлений характер зі статистично вірогідним підвищенням тільки на 10-ту добу спостережень.

Внутрішньогрупова динаміка активності АлАТ характеризувалася відносно монотонністю: вірогідне підвищення рівня АлАТ спостерігалося тільки у хворих 3-ї групи і тільки на 10-ту добу після операції. Протя-

Таблиця 1. Динаміка активності АсАТ плазми крові хворих з абдомінальним сепсисом, ($M \pm m$) од/л

Період обстеження, доба	Групи хворих			
	контрольна	SIRS-2	SIRS-3	SIRS-4
До операції	23,33±1,20	Не визнач.	Не визнач.	Не визнач.
1-ша	24,91±1,00	29,63±8,52	28,37±5,03	28,70±2,16*
3-тя	26,50±2,57*	32,33±12,75	39,58±5,55* [#]	39,00±8,30
5-та	18,13±2,19* [#]	44,75±12,16 [^]	41,18±1,34* ^{#^}	28,33±4,12 [^]
7-ма	19,43±1,43 [#]	61,00±21,25	29,89±3,66 [^]	31,09±4,48 [^]
10-та	Не визнач.	26,00±2,55	22,71±6,49	29,67±5,61

Примітка. Тут і в табл. 2 $p < 0,05$; * у порівнянні з даними передопераційного періоду (контроль); [#] у порівнянні з даними 1-ї доби спостереження; [^] у порівнянні з даними контролю відповідного періоду.

Таблиця 2. Динаміка активності АЛАТ плазми крові хворих з абдомінальним сепсисом, ($M \pm m$) од/л

Період обстеження, доба	Групи хворих			
	контрольна	SIRS-2	SIRS-3	SIRS-4
До операції	18,27±2,15	Не визнач.	Не визнач.	Не визнач.
1-ша	21,18±1,78	21,00±9,03	20,75±5,43	16,90±2,61
3-тя	22,50±2,51	21,00±9,53	24,08±2,43	24,22±4,45
5-та	23,47±2,86	29,67±14,99	30,00±4,33*	18,11±2,20^
7-ма	14,36±1,21*	34,33±13,14	29,11±2,72*^	25,30±3,14^
10-та	Не визнач.	23,33±2,48	31,71±7,61	29,89±3,99*#

гом 1-ї і 3-ї діб суттєвих відмінностей активності АЛАТ відносно відповідного періоду спостережень контрольної групи відмічено не було. На 5-ту добу після операції рівень АЛАТ у хворих 3-ї групи був достовірно нижчий за дані контролю. Але на 7-му добу активність АЛАТ у цій групі хворих, як і у 2-й, перевищувала контрольні показники.

При встановленні корелятивних співвідношень було визначено, що коефіцієнти кореляції між активністю АсАТ та АЛАТ у відповідних групах становили 0,26 (контроль); 0,943 (1-ша група), -0,14 (2-га група) та 0,30 (3-тя група). Міжгрупові (порівняння з контролем) корелятивні співвідношення для АЛАТ характеризувались наступними показниками $r=0,64$, $r=-0,07$ та $r=-0,39$ відповідно для 1-ї, 2-ї та 3-ї групи, а для АсАТ характерними були $r=-0,28$, $r=0,80$ та $r=0,17$ відповідно.

Отже, розвиток і перебіг абдомінального сепсису супроводжується суттєвими змінами

ферментних систем, зокрема активності амінотрансфераз, що є одним з патогенетичних маркерів розвитку поліорганної дисфункції при АС та має бути врахованим при виборі лікувальної тактики. Оцінюючи післяопераційну динаміку ферментативної активності крові з точки зору органоспецифічності ферментів, слід відмітити вірогідно високі (у порівнянні з контролем) рівні активності АЛАТ і АсАТ у всіх хворих з АС, що вказує на розвиток цитолітичного синдрому з виходом у кров внутрішньоклітинних ферментів, а коливання показників всередині груп і відсутність певних чітко виражених тенденцій вірогідно зумовлені поєднанням механізмів альтерації та компенсації. Відносно низькі показники активності амінотрансфераз у хворих з важким сепсисом порівняно з більш легкими його формами (SIRS-2, 3) можна пояснити надмірною активацією протеолітичних систем [3, 5–6, 15], що характерно для АС.

Список літератури

1. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А. Сепсис в хирургии: современное состояние проблемы. Инфекц. контроль 2001; 1: 19–22.
2. Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Подачин П.В. и др. Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестареющую проблему. Вестник интенсивной терапии 1998; 1 (Инфекц. осложнения): 12–16.
3. Сидорчук Р.І. Абдоминальний сепсис: сучасний стан проблеми. Буковинськ. мед. вісник 2002; 6, 3: 234–237.
4. Wroblecki D.M., Barth M.M., Oyen L.J. Necrotizing pancreatitis: pathophysiology, diagnosis, and acute care management. AACN Clin. Issues 1999; 10, 4: 464–477.
5. Balk R.A. Severe sepsis and septic shock: definition, epidemiology and clinical manifestation. Crit. Care Clin. 2000; 2, 2: 1–8.
6. Vone R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS and CARS. Crit. Care Med. 1996; 24: 1125–1129.
7. Венцовский Б.М., Гордеева Г.Д. Сепсис в акушерстве и гинекологии: современное состояние проблемы. Междунар. мед. журн. 2001; 1: 51–57.
8. Криворучко И.А., Бойко В.В., Гусак И.В. Пути снижения риска смертности у больных, оперированных по поводу абдоминального сепсиса. Клин. антибиотикотерапия 2002; 3 (17): 7–17.
9. Коровина Н.А., Чебуркин А.В., Заплатников А.Л. Современные дискуссионные вопросы сепсиса. Педиатрия 2003; 3: 54–56.
10. Мальцева Л.А., Мосенцев Н.Ф. Основы патогенетического лечения сепсиса. Диагностика та лікування 2003; 1: 26–30.
11. Останин А.А., Зайнутдинов Ю.Г., Стрельцова Е.И. и др. Хирургический сепсис. Сообщение 2. Эффективность иммунотерапии рекомбинантным интерлейкином-2. Вестник хирургии 2002; 161, 4: 79–84.
12. Резолюция конференции «Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии» г. Москва, 23–24 октября 2001 г. Хирургия 2002; 8: 63–68.

13. Ребенок Ж.О. Сепсис і перебудова у сепсисології: результати і наслідки. Інфекц. хвороби 2002; 4: 77–79.

14. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А. Сепсис в хирургии: современное состояние проблемы. Рос. мед. вести 2000; 3: 4–8.

15. Bone R.C., Balk R.A., Cerro F.B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest. 1992; 101: 1644–1655.

АМИНОТРАНСФЕРАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРИ АБДОМИНАЛЬНОМ СЕПСИСЕ И СИНДРОМЕ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

Р.И. Сидорчук

Изучены основные закономерности активности аминотрансфераз при абдоминальном сепсисе и синдроме системного воспалительного ответа. Обнаруженные неоднородные изменения активности АлАТ и АсАТ являются результатом развития цитолитического синдрома, который характеризует повреждение гепатоцитов вследствие патологического процесса в брюшинной полости. Эти нарушения указывают на ухудшение функциональной активности печени, которое, тем не менее, не достигло степени клинической манифестации острой печеночной недостаточности.

Ключевые слова: абдоминальный сепсис, метаболизм, аланинаминотрансфераза, аспарат-аминотрансфераза.

AMINOTRANSFERASE ACTIVITY IN ABDOMINAL SEPSIS AND SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME

R.I. Sydorчук

General peculiarities of aminotransferases activity changes dynamics under abdominal sepsis and systemic inflammatory response syndrome are studied. Observed uncertain changes of ALAT and ASAT activity are the result of cytolytic syndrome development, which characterize hepatocytes injury due to inflammatory process in peritoneal cavity. This disorders point the worsening of liver's functional status, though, which didn't reach the grade of clinical manifestation of the acute hepatic insufficiency.

Key words: abdominal sepsis, metabolism, alaninaminotransferase, aspartataminotransferase.

Поступила 15.12.03

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СМЕРТНОСТИ ОТ ИЗОЛИРОВАННОЙ И СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ ПО РАЙОНАМ г. ХАРЬКОВА

В.Г. Полторацкий, А.В. Марков

Харьковская академия последипломного образования

Клиническая больница скорой неотложной медицинской помощи, г. Харьков

Проанализированы 374 истории болезни умерших от изолированной черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и 277 историй болезни умерших от сочетанной ЧМТ в г. Харькове в 1999–2001 гг. Показано, что смертность выше в районах, наиболее удаленных от больницы скорой неотложной медицинской помощи и наиболее травмоопасных.

Ключевые слова: изолированная черепно-мозговая травма, сочетанная черепно-мозговая травма, смертность.

Травматизм является не только медицинской, но и социальной проблемой. Изучение медико-социальных тенденций в структуре черепно-мозгового травматизма необходимо для улучшения качества оказания помощи и уменьшения смертности как при изолированной, так и при сочетанной черепно-мозговой травме (ЧМТ).

По данным литературы, нейротравма составляет 30–40 % в общей структуре травматизма, а в структуре инвалидности 25–30 % (при этом 64 % – инвалидность 1-й и 2-й групп). В общей структуре смертности ЧМТ

занимает 3,14 %, больничная летальность – 2,33 %, послеоперационная – 26,67 %. Из всех умерших на догоспитальном этапе 60–70 % – это умершие от ЧМТ. В среднем частота ЧМТ по Украине составляет (2,75 ± 0,02) ‰ [1–3]. Обращает на себя внимание показатель смертности при сочетанной травме в Украине – 13–14 %, в то время как в странах Европы 3–4 %, в США 1,3–1,4 %. Несмотря на то, что пострадавшие с политравмой составляют 8–10 % всех больных, находящихся на стационарном лечении, на них приходится до 70 % летальных случаев [4–

6]. Авторы [7] отмечают, что если при изолированной травме черепа и мозга летальность колеблется в пределах 1–3 %, то при сочетанной ЧМТ этот показатель достигает 28,6–30,7 %. При очень тяжелых сочетанных травмах опорно-двигательного аппарата, груди, живота с черепно-мозговыми повреждениями летальность достигает 90–100 % [7].

ЧМТ в структуре общей смертности по нейрохирургической патологии занимает 70,2 %, в структуре общей травматологической смертности 50–60 % [8, 9]. Анализируя стационарную летальность при тяжелой ЧМТ, автор [1] отметил, что среди исследованных умерших в 51,5 % случаев полностью или частично не распознаются факторы травматического сдавления мозга (в 33,3 % случаев это были гематомы). Он объясняет это недостаточным использованием компьютерного томографа, ненадлежащей его круглосуточной работой в многопрофильных больницах. Большой процент среди обследованных умерших составляли лица с ЧМТ, попавшие в специализированный стационар поздно (от 6 ч до 2 нед с момента получения травмы). Также важным моментом в формировании общей структуры летальности от ЧМТ является осложненный в 19,5 % случаев пневмонией посттравматический период. При этом 80 % таких больных умирают, а 13,3 % – имеют выход с глубокой инвалидизацией [10].

Улучшение качества оказания помощи больным с ЧМТ путем разработки мероприятий, направленных на снижение инвалидизации и смертности от ЧМТ, явилось целью нашего исследования. Мы сравнивали смертность от изолированной и сочетанной ЧМТ по районам г. Харькова с тем, чтобы объяснить полученные результаты с позиций особенностей районов города.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили данные Центрального

статистического управления г. Харькова и больницы скорой помощи: данные компьютерной регистрации больных, данные журналов амбулаторного приема, статистические карты больных с изолированной и сочетанной ЧМТ за период 1999–2001 гг., истории болезни 374 умерших от изолированной ЧМТ и 277 умерших от сочетанной ЧМТ. Харьковская клиническая больница скорой неотложной медицинской помощи имеет два нейрохирургических отделения по 50 коек и отделение политравмы на 55 коек, которые оказывают специализированную помощь больным с изолированной и сочетанной нейротравмой.

Для сравнительного анализа были взяты показатели численности населения 9 территориальных районов города Харькова в 1999–2001 гг. и проведен анализ смертности по изолированной и сочетанной ЧМТ в зависимости от места жительства.

Результаты. При сравнительном анализе показателей смертности от изолированной и сочетанной ЧМТ за три года по районам города получены сходные результаты (таблица). В сравниваемых группах четких тенденций к росту или уменьшению уровня смертности не прослеживается. Данные в группах очень варьируют, особенно в группе умерших от сочетанной ЧМТ (до 81,15 %). Обращает на себя внимание стабильно высокая смертность в Ленинском, Московском, Октябрьском, Червонозаводском районах, имеющих в своей инфраструктуре крупные транспортные магистрали, места массового скопления людей (рынки, вокзалы). В частности, в Ленинском районе расположены Центральный рынок и вокзал Южной железной дороги, именно в этом районе отмечена самая высокая смертность пострадавших от ЧМТ. Кроме того, перечисленные районы территориально отдалены от места оказания специализированной медицинской помощи. Относительно невысокая смертность от изо-

Динамика смертности от изолированной и сочетанной ЧМТ, ($M \pm m$) ‰

Район	1999 г.		2000 г.		2001 г.	
	изолиров.	сочетанная	изолиров.	сочетанная	изолиров.	сочетанная
Дзержинский	0,039±0,013	0,061±0,016	0,069±0,017	0,078±0,018	0,041±0,014	0,045±0,014
Киевский	0,061±0,018	0,038±0,014	0,056±0,018	0,078±0,021	0,048±0,015	0,079±0,020
Московский	0,038±0,011	0,048±0,012	0,068±0,015	0,094±0,017	0,081±0,016	0,074±0,015
Коминтерновский	0,043±0,016	0,043±0,016	0,049±0,017	0,069±0,021	0,040±0,016	0,114±0,027
Червонозаводской	0,073±0,027	0,021±0,014	0,158±0,041	0,074±0,027	0,073±0,027	0,051±0,023
Октябрьский	0,019±0,013	0,047±0,021	0,085±0,028	0,075±0,026	0,075±0,026	0,113±0,033
Орджоникидзевский	0,057±0,018	0,019±0,011	0,076±0,021	0,057±0,019	0,019±0,011	0,012±0,009
Ленинский	0,094±0,029	0,047±0,021	0,086±0,028	0,057±0,023	0,064±0,026	0,149±0,039
Фрунзенский	0,020±0,011	0,027±0,013	0,096±0,025	0,041±0,016	0,048±0,018	0,062±0,021

лированной и сочетанной ЧМТ в Дзержинском и Киевском районах. Эти районы территориально находятся в непосредственной близости от места оказания специализированной нейрохирургической помощи.

Выводы

1. На показатели смертности как от изолированной, так и сочетанной с другими повреждениями черепно-мозговой травмы в равной степени оказывают влияние фактор

травмоопасности района (наличие рынков, вокзалов, транспортных магистралей) и территориальный фактор (отдаленность от места оказания специализированной помощи).

2. Для снижения уровня смертности от изолированной и сочетанной ЧМТ в отдаленных и неблагополучных по травматизму районах города Харькова необходимо формировать в них дополнительные медицинские структуры, обеспечивающие своевременную квалифицированную помощь этим больным.

Список литературы

1. Лебедев Э.Д. Анализ стационарной летальности при тяжелой черепно-мозговой травме. Бюл. УАН: К., 1998; 5: 55–58.
2. Лебедев Э.Д., Могучая О.В., Куликова Т.Н. Эпидемиология острых травм черепа и головного мозга в Ленинграде и Ленинградской области: Мат. Всесоюз. науч.-практ. конф., посвященной итогам выполнения отрасл. науч.-техн. программы С.09 «Травма ЦНС». Одесса, 1991: 66–68.
3. Полищук Н.Е., Педаченко Г.А., Полищук Л.Л. Алкогольная интоксикация в клинике неотложной нейрохирургии и неврологии. К., 2000. 204 с.
4. Анкин Л.Н. Опыт работы клиники Unfallchirurgie. Ортопедия, травматология и протезирование 1995; 3: 70–71.
5. Миронов Г.М., Попов Н.М. Медицинская помощь при политравме. Ортопедия, травматология и протезирование 1990; 7: 63–67.
6. Полищук Н.Е., Барамия Н.Н., Кукурудзь Я.С. и др. Некоторые особенности диагностики и лечения множественных повреждений при дорожно-транспортных происшествиях: Тез. докл. обл. науч.-практ. конф. «Политравма». Харьков, 1986: 78.
7. Лебедев В.В., Крылов В.В. Неотложная нейрохирургия. М.: Медицина, 2000. 568 с.
8. Лихтерман Л.Б. К прогнозированию развития нейротравматологии до 2000 г. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 1979; 5: 51–55.
9. Педаченко Г.А. Курс избранных лекций по нейрохирургии. ЧМТ и возраст пострадавших. К., 1994. 18 с.
10. Мамадалиев А.М. Исходы и прогнозы при тяжелой черепно-мозговой травме, осложнившейся пневмонией. Бюл. УАН: К., 1998; 7: 125–126.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СМЕРТНОСТІ ВІД ІЗОЛЬОВАНОЇ ТА ПОЄДНАНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ ПО РАЙОНАХ М. ХАРКОВА

В.Г. Полторацький, О.В. Марков

Проаналізовано 374 історії хвороби померлих від ізольованої ЧМТ та 277 історій хвороби померлих від поєднаної ЧМТ у м. Харкові за 1999–2001 рр. Показано, що смертність є вищою в районах, найбільш віддалених від лікарні швидкої невідкладної допомоги та найбільше травмонебезпечних.

Ключові слова: *ізольована черепно-мозкова травма, поєднана черепно-мозкова травма, смертність.*

COMPARABLE CHARACTERISTIC OF LETHALITY FROM ISOLATED AND COMBINED SKULL TRAUMAS ACCORDING TO THE KHARKOV EMERGENCY HOSPITAL

V.G. Poltoratskiy, A.V. Markov

374 histories of patients died from isolated skull trauma and 277 histories of patients died from combined skull trauma in Kharkov in 1999–2001 were analyzed. It was shown that lethality is higher in regions with high rate of injuries placed far from emergency hospital.

Key words: *isolated skull trauma, combined skull trauma, lethality.*

Поступила 08.07.03

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

ВПЛИВ БІОЛОГІЧНО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН У ФОЛІКУЛЯРНІЙ РІДИНІ НА ПРОЦЕСИ ЗАПЛІДНЕННЯ ООЦИТІВ IN VITRO ПРИ БЕЗПЛІДНОСТІ

М.Г. Грищенко

Харківський державний медичний університет

Проведено комплексне дослідження, що включало визначення у фолікулярній рідині (ФР) концентрації простагландинів E_2 та $F_{2\alpha}$, вмісту продуктів ПОЛ – малонового діальдегіду (МДА) та дієнових кон'югат (ДК), активності антиоксидантних ферментів – каталази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, супероксиддисмутази (СОД), концентрації відновленого глутатіону (GSH) методом запліднення in vitro (ЗІВ). Запропоновано комплексне визначення активності СОД, концентрації GSH, МДА та ДК, співвідношення $Pg E_2/F_{2\alpha}$ в ФР в якості методу, що дозволяє оцінити ступінь перекисного впливу на ооцит, прогнозувати здатність ооцитів до запліднення in vitro при лікуванні безплідності. Удосконалена система обстеження подружніх пар, розроблені критерії прогнозування результатів запліднення ооцитів у програмі ЗІВ.

Ключові слова: безпліддя, фолікулярна рідина, простагландини, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантні ферменти.

Незважаючи на значні успіхи в лікуванні безплідності методом запліднення in vitro (ЗІВ), ще багато питань залишаються невирішеними. Ефективність лікування безплідності вказаним методом становить у середньому 20–30 % у розрахунку на одне перенесення ембріонів [1, 2].

У зв'язку з високою медичною і соціальною вагомістю проблеми актуальним є пошук причин невдач методу ЗІВ.

Однією з важливих умов успішного лікування безплідності в програмі запліднення in vitro є морфологічна і функціональна повноцінність ооцитів, які одержують в результаті стимуляції суперовуляції. Фолікулярна рідина (ФР) – середовище, що бере участь у дозріванні ооцита і має регулюючі функції. Встановлено, що у ФР преовуляторного фолікула значно підвищується концентрація простагландинів E_2 і $F_{2\alpha}$ [3], зростає інтенсивність перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [4], досягаючи піка під час овуляції. Синтез простагландинів і мінімальний рівень ПОЛ є необхідними умовами для дозрівання ооцитів і взаємодії гамет. У той же час присутність агресивних процесів у ФР може негативно впливати на структурно-функціональні характеристики мембрани ооцита. В таких умовах великого значення набувають механізми антиоксидантного захисту. Дослідження останніх років показують, що фермен-

тативні антиоксидантні системи мають велике значення в захисті ооцита від реактивних кисневих сполук [5].

З іншого боку, склад ФР може відображати морфологічний і функціональний стан ооцита, його здатність до запліднення або служити інструментом для прогнозування ефективності лікування безплідності.

Аналіз літератури показав, що комплексне дослідження обміну простагландинів і стану процесів ПОЛ в ФР раніше не проводилось. Також серед дослідників не існує загальної уяви про значення обміну простагландинів, інтенсивності процесів ПОЛ і активності антиоксидантних ферментних систем у мікросоточенні ооцита. Більш глибоке розуміння процесів, що відбуваються в ФР, дозволить покращити прогнозування результатів, буде сприяти підвищенню ефективності лікування безплідності в програмі ЗІВ і матиме велике наукове і практичне значення.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 90 подружніх пар, що звернулися з приводу безплідності і були включені в програму лікування методом ЗІВ.

Були виділені три клінічні групи, по 30 пар у кожній. У 1-шу групу були включені подружні пари, відсоток запліднення ооцитів in vitro у яких склав 66,7–100 %; у 2-гу – 33,4–66,6 %; у 3-тю – 0–33,3 %. Перед початком лікування всі безплідні подружні па-

ри були всебічно обстежені за загальноприйнятою методикою [2].

При індукції овуляції в програмі ЗІВ були використані загальноприйняті протоколи з застосуванням препаратів ФСГ (Gonal F, «Serono») і аналогів гонадотропін – рилізінг гормону (Suprefact, «Hoechst»). Через 34–35 годин після введення тригерної дози ЧХГ (Profasi, «Serono») здійснювали пункцію фолікулів і аспірацію ооцитів. Підготовку до аспірації фолікулів, процедуру аспірації, селекцію активно-рухливої фракції спермій, інсемінацію і культивування ооцитів *in vitro*, перенесення ембріонів у порожнину матки та підтримку лютеїнової фази здійснювали за загальноприйнятою методикою [2]. Відразу ж після пункції виявлені ооцити переносили з ФР у чисте середовище для культивування.

Морфологію і ступінь зрілості ооцитів оцінювали без попереднього видалення клітин *cumulus*. В залежності від стану комплексу ооцит–*cumulus* клітини класифікували як незрілі, зрілі, перезрілі або дегенеративні [2]. Відсоток запліднення ооцитів підраховували через 24 год після аспірації.

Ідентифікацію і кількісне визначення PgE_2 і $PgF_{2\alpha}$ у зразках ФР здійснювали методом вискоэффективної рідинної хроматографії [6–8]. Також досліджували показник відношення концентрації PgE_2 до $PgF_{2\alpha}$.

Для оцінки інтенсивності процесів ПОЛ у фолікулярній рідині використовували методи, що виявляють продукти ПОЛ – малоновий діальдегід (МДА) та дієнові кон'югати (ДК). Визначення МДА здійснювали за методом В.І. Скорнякова з співавт. [9]. Концентрацію МДА розраховували відповідно до методики М.С. Гончаренка з співавт. [10]. ДК визначали за методом В.Е. Каган [11].

Для оцінки стану антиоксидантних ферментних систем визначали в ФР концентрацію відновленого глутатіону (GSH) за методом G. Batist з співавт. [12], активність глутатіонпероксидази (ГП) та глутатіонредуктази (ГР) – за методом С.Н. Власової з співавт. [13], активність каталази – за методом Аєбі в модифікації М.А. Королюк [14], супероксиддисмутази (СОД) – за методом В.С. Гуревич [15].

Таблиця 1. Вміст простагландинів класів E_2 і $F_{2\alpha}$, продуктів ПОЛ у фолікулярній рідині у виділених клінічних групах ($M \pm m$)

Клінічна група (% запліднення)	PgE_2 , мкг/мл	$PgF_{2\alpha}$, мкг/мл	МДА, нМоль/л	ДК, мкМоль/л
1-ша (66,7–100)	537,5±73,6	102,2±24,9	2,04±0,12	8,41±0,59
2-га (33,4–66,6)	471,8±83,9	71,2±18,1	1,97±0,09	8,76±0,59*
3-тя (0–33,3)	272,6±26,6**	103,6±31,7	2,51±0,15*	10,50±0,47**

Примітка. * $p < 0,05$ та ** $p < 0,01$ при порівнянні з 1-ю групою.

Статистичну обробку одержаних результатів проводили з використанням методу Фішера–Стьюдента при $p < 0,05$ та $p < 0,01$. Також оцінювали кореляційну залежність між показниками.

Результати та їх обговорення. Суттєвих розходжень за віком, тривалістю та причинами безплідності в досліджуваних групах не виявлено. Гінекологічні, соматичні та інфекційні захворювання, результати тестів функціональної діагностики та рентгенологічного дослідження в обстежених групах розподілялися рівномірно.

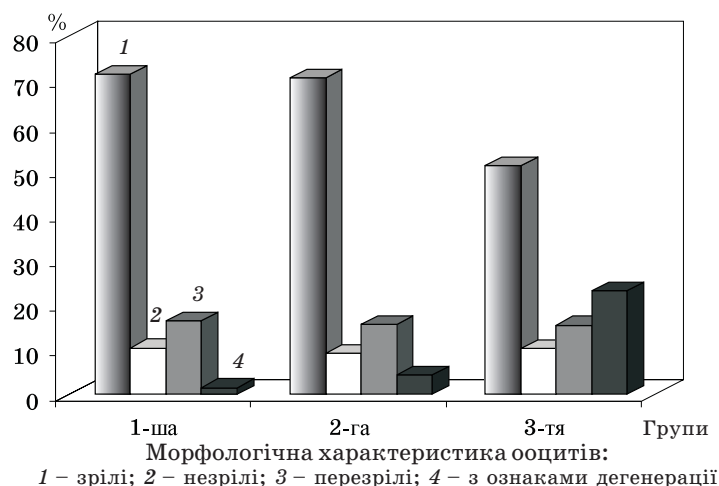
За кількісними і функціональними показниками спермограм імовірних розходжень між клінічними групами виявлено не було ($p > 0,05$).

Отримані результати вказують на достовірне збільшення концентрації продуктів ПОЛ у ФР в 3-й групі з найнижчим відсотком запліднення ооцитів *in vitro*. Можливо, саме вплив реактивних кисневих сполук на ооцити став причиною зниження відсотка запліднення в 3-й групі (табл. 1).

Була виявлена виражена негативна залежність між концентрацією МДА в ФР і здатністю ооцитів до запліднення *in vitro* ($r = -0,341$). Для показника ДК вона була значно меншою ($r = -0,211$).

При цьому імовірних розходжень у ступені зрілості ооцитів в залежності від концентрації продуктів ПОЛ у ФР не виявлено. Можливо, це зумовлено переважним впливом процесів ПОЛ на фосфоліпіді клітинних мембран. Отже, процеси дозрівання ооцитів значно не порушуються, змінюються переважно функціональні властивості ооцитів, що призводить до зниження здатності ооцитів до запліднення *in vitro*. Також привертає увагу значне збільшення кількості ооцитів з ознаками дегенерації в групі з найбільшою концентрацією продуктів ПОЛ (рисунок). У 3-й групі були сконцентровані більш ніж 80 % усіх дегенеративних ооцитів. Можна припустити, що причиною дегенерації ооцитів був саме вплив реактивних кисневих сполук.

Слід відзначити, що незадовільні показники ембріологічного етапу ЗІВ, які спостерігалися в 3-й групі, у клінічній практиці зустрічаються рідко. Нами протягом 4 років



цілеспрямовано проводився підбір і аналіз подібних випадків для з'ясування причин їх виникнення.

Вірогідне зниження концентрації PgE_2 ($p < 0,05$) було виявлено тільки в 3-й групі. Привертає увагу значне зниження відношення $PgE_2/F_{2\alpha}$ у 3-й групі – 5,7, тоді як у 1-й і 2-й – 11,4 та 12,4 відповідно.

Встановлено, що морфологічні властивості, ступінь зрілості ооцитів і відсоток їх запліднення *in vitro* не пов'язані з концентрацією PgF_2 та $PgE_{2\alpha}$, але виявлений кореляційний зв'язок між здатністю ооцитів до запліднення і відношенням $PgE_2/F_{2\alpha}$ ($r = +0,322$), що свідчить про більше діагностичне значення вивчення співвідношення простагландинів у ФР.

Вірогідних розходжень за рівнем активності ГП, ГР і каталази у виділених групах не зареєстровано (табл. 2).

Високою є вірогідність того, що причиною підвищення інтенсивності перекисних процесів у ФР у 3-й групі було збільшення концентрації супероксидного радикала. Про це свідчить зареєстроване підвищення активності СОД у 3,8 раза, тому що активність цього ферменту безпосередньо залежить від концентрації супероксиданіону. Існує припущення, що СОД у сполученні з ферментами, що знешкоджують перекисні продукти (ГП,

каталаза), є основною ферментною захисною системою, що попереджує дію супероксидного радикала та інших активних форм кисню на клітину. Встановлено, що СОД у тканинах яєчника виявляється тільки в theca interna і ФР. З усіх досліджених у ФР антиоксидантних ферментів тільки активність СОД була тісно зв'язана з відсотком запліднення ооцитів *in vitro* ($r = -0,732$). Більш того, вона впливала на морфологію і дозрівання ооцитів: підвищення активності СОД у ФР супроводжувалося водночас збільшенням частки ооцитів з ознаками дегенерації ($r = 0,335$), зменшенням кількості зрілих, морфологічно повноцінних ооцитів ($r = -0,387$).

З огляду на подібну високу специфічність даного ферменту для ФР, а також на виявлені зміни можна припустити, що саме СОД відіграє головну роль у підтримці інтенсивності процесів ПОЛ у ФР на оптимальному рівні, але дія його не завжди ефективна і не захищає ооцит від впливу реактивних кисневих сполук.

Отже, комплексне визначення активності СОД, концентрації GSH і МДА, співвідношення $PgE_2/F_{2\alpha}$ у ФР може бути використано як методика, що дозволяє оцінити ступінь перекисних впливів на ооцит. Проведення запропонованого дослідження дає можливість прогнозувати здатність ооцитів до заплід-

Таблиця 2. Вміст відновленого глутатіону, активність глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР), супероксиддисмутази (СОД) і каталази в фолікулярній рідині у виділених клінічних групах ($M \pm t$)

Клінічна група (% запліднення)	GSH, мМоль/л	Активність ГП, мМоль GSH/(мл·хв) при 37 °С	Активність ГР, мкМоль НАДФ-Н ₂ /(мл·хв) при 22 °С	Активність СОД, ум. од.	Активність каталази, мкат/л
1-ша (66,7–100)	2,0±0,1	1,7±0,1	233,5±13,8	0,8±0,1	4,9±0,4
2-га (33,4–66,6)	2,0±0,2	1,7±0,1	216,6±14,5	1,6±0,2**	5,1±0,5
3-тя (0–33,3)	2,3±0,2	1,9±0,2	235,8±10,6	3,0±0,2**	5,1±0,4

Примітка. * $p < 0,05$ та ** $p < 0,01$ при порівнянні з 1-ю групою.

нення *in vitro*, розвиток морфологічно повноцінних ембріонів, придатних для переносу в порожнину матки при лікуванні безплідності в програмі запліднення *in vitro*. Використання цих методів у комплексі дозволить

більш точно прогнозувати результати лікування і, можливо, збільшити ефективність лікування безплідності за даним методом.

Список літератури

1. Грищенко В.И., Пиняев В.И., Петрушко М.П. и др. Лечение бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения. Актуальные вопросы репродуктологии и криомедицины. Харьков: ХГМУ, 1998: 135–138.
2. Dale B., Elder K. *In vitro* fertilization. Cambridge University Press, 1997. 187 p.
3. Janson P.O., Brannstrom M., Holmes P.V., Sogn J. Studies on the mechanism of ovulation using the model of the isolated ovary. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1988; 541: 22–29.
4. Menezo Y., Testart J., Khatchadourian C., Frydman R. Human preovulatory follicular fluid: the lipids. Are they the trigger for capacitation? *Int. J. Fertil.* 1984; 29, 2: 61–64.
5. Guerin P., El Mouatassim S., Menezo Y. Oxidative stress and protection against reactive oxygen species in the pre-implantation embryo and its surroundings. *Hum. Reprod. Update.* 2001; 7: 175–189.
6. Бергельсон Л.Д., Дятловицкая Э.В., Молотковский Ю.Г. Препаративная биохимия липидов. М.: Наука, 1981. 256 с.
7. Inayama S., Hovi S. Simple and rapid separation of certain prostaglandin by reversed phase HPLC. *J. Chromatogr.* 1980; 194: 85–88.
8. Wessel K., Kraever V., Resch K. Measurement of prostaglandin from biological samples in the subnanogram range by fluorescence labeling and HPLC separation. *J. Liquid Chromatogr.* 1988; 11: 1273–1292.
9. Скорняков В.И., Кожемякин Л.А., Смирнов В.В. и др. Продукты перекисного окисления липидов в спинномозговой жидкости у больных с черепно-мозговой травмой. Лаб. дело 1988; 8: 14–16.
10. Гончаренко М.С., Литвинова М.Н. Метод оценки перекисного окисления липидов. Лаб. дело 1985; 1: 60–61.
11. Каган В.Е., Орлов В.Н., Прилипко Л.Л. Проблемы анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. М., 1986. 136 с.
12. Batist G., Behrens B.S., Makush R. Serial determination of GSH levels and GSH related enzyme activities in human tumor cells *in vitro*. *Biochem. Pharmacology* 1986; 35, 13: 2257–2259.
13. Власова С.Н., Шабунина Е.И., Перселегина И.А. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей. Лаб. дело 1990; 8: 19–21.
14. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лаб. дело 1988; 1: 16–18.
15. Гуревич В.С., Контрощикова К.Н., Шатилина Л.В. Сравнительный анализ двух методов определения активности супероксиддисмутазы. Лаб. дело 1990; 4: 44–47.

СОДЕРЖАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПРОЦЕССЫ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ ООЦИТОВ *IN VITRO* ПРИ БЕСПЛОДИИ

Н.Г. Грищенко

Проведено комплексное исследование, включающее определение в фолликулярной жидкости (ФЖ) человека концентрации простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$, содержания продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгат (ДК), активности антиоксидантных ферментов – каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, супероксиддисмутазы (СОД), концентрации восстановленного глутатиона (GSH) методом оплодотворения *in vitro* (ОИВ). Предложено комплексное определение активности СОД, концентрации GSH, МДА и ДК, соотношения $PgE_2/F_{2\alpha}$ в ФЖ в качестве методики, позволяющей оценить степень перекисных воздействий на ооцит, прогнозировать способность ооцитов к оплодотворению *in vitro* при лечении бесплодия. Усовершенствована система обследования супружеских пар, разработаны критерии прогнозирования результатов оплодотворения ооцитов в программе ОИВ.

Ключевые слова: бесплодие, фолликулярная жидкость, оплодотворение, простагландины, перекисное окисление липидов, антиоксидантные ферменты.

CONTENT OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN HUMAN FOLLICULAR FLUID AND THEIR EFFECT ON *IN VITRO* FERTILIZATION PROCESS BY STERILITY

M.G. Grishchenko

The purpose of this research was to study concentrations of two oxidative stress markers (thiobarbituric acid-reactive substances and conjugated dienes); as well as certain compounds of antioxidant enzyme systems and prostaglandins E_2 and $F_{2\alpha}$ content in preovulatory follicular fluid of women attending an *in-vitro* fertilization program. There was found that the rising intensity of lipid peroxidation in follicular fluid influences negatively morphological and functional characteristics of oocytes. Determination of $PgE_2/F_{2\alpha}$ ratio, oxidative stress markers, SOD – activity and reduced glutathione concentration in follicular fluid may be used as prognosticating criterion of oocytes' ability to fertilize by using assisted reproductive technologies.

Key words: infertility, follicular fluid, fertilization, prostaglandin, lipid peroxidation, antioxidant enzymes.

Поступила 17.07.04

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ СИНДРОМА
ЗРИТЕЛЬНОГО УТОМЛЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ
ЕГО ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ «СТРИКС»

*П.А. Бездетко, Н.В. Панченко, А.Ю. Савельева,
И.Г. Дукас, Е.П. Мужичук, Н.А. Ломанова*

Харьковский государственный медицинский университет

Представлены результаты изучения электрической чувствительности и лабильности органа зрения при синдроме зрительного утомления и эффективности применения препарата «Стрикс» для профилактики и лечения данного синдрома. Установлено, что при наличии астенопических жалоб отмечается снижение порога электрической чувствительности по фосфену (ПЭЧФ) и повышение критической частоты исчезновения мельканий по фосфену (КЧИМФ) в сравнении с лицами без астенопических жалоб. Показано, что у лиц, связанных с работой на близком расстоянии, применение стрикса способствует снижению частоты появления астенопических жалоб после зрительного напряжения и стабилизации зрительных функций.

Ключевые слова: зрительное утомление, электрическая чувствительность и лабильность, стрикс.

В современных условиях вследствие длительной работы на близком расстоянии с такими агрессивными визуальными средами, как компьютер, печатная продукция, просмотр телепередач и работа, требующая зрительной концентрации, особенно при слабом освещении, а также комплекса неблагоприятных факторов внешней среды нередко возникает синдром зрительного утомления. Одна из разновидностей этого синдрома – «компьютерный зрительный синдром», описанный в США. У лиц, работающих на компьютере более 5–6 часов в день, возникают воспаление глаз и явления астенопии чаще, чем у тех, кто проводит за компьютером 1–2 часа. Как основа синдрома зрительного утомления описаны следующие факторы:

- мышечное утомление (цилиарных, внутренних прямых мышц и мышц зрачка), что приводит к нарушению мышечного равновесия;
- нарушение биохимических процессов в сетчатой оболочке;
- психоэмоциональные нарушения, приводящие к нарушению мышления, восприятия и внимания.

Результатом этих нарушений является возникновение характерных жалоб, а именно снижение остроты зрения, расплывчатое изображение предметов, чувство жжения в

глазах, ощущение «песка» под веками, боли, иногда непереносимые, в области глазниц и лба, покраснение глаз и даже головная боль. Этот симптомокомплекс специалисты назвали астенопией. В его развитии наиболее изучены механизмы мышечного утомления. Компьютерное изображение существенно отличается от изображения на листе бумаги – оно самосветящееся, состоит из огромного количества светящихся точек. Поэтому человек при работе с текстом на экране подолгу смотрит на источник света. При этом точки, из которых состоит изображение, зажигаются и гаснут с определенной частотой, а потому мышцы зрачка вынуждены каждый раз заново настраиваться на изменение яркости, что приводит к их быстрому утомлению. Кроме того, экранное изображение не имеет таких четких границ, как изображение на бумаге, а потому глаз постоянно осуществляет «настройку на резкость», что приводит к быстрому ухудшению способности глаз фокусироваться. Усталость цилиарных мышц в итоге приводит к спазму аккомодации [1].

Механизмы нарушения нормального функционирования сетчатой оболочки с развитием в ней нарушений биохимических процессов при синдроме зрительного утомления изучены в меньшей степени. Так, по-

казано, что при этом происходит нарушение процессов свободнорадикального окисления и затруднение процессов восстановления зрительного пурпура [2].

Недостаточно изучена роль изменений электрической чувствительности и лабильности зрительного анализатора в патогенезе синдрома зрительного утомления, хотя данные нарушения отмечаются при различных видах амблиопии [3, 4], миопической болезни [5], дистрофических изменениях сетчатки и зрительного нерва [6, 7].

Бороться с синдромом усталости глаза, в том числе и компьютерным зрительным синдромом, можно правильно организовав рабочее место, с учетом основных офтальмоэргонметрических показателей, с выработкой и соблюдением режима труда и отдыха, своевременным выявлением и адекватной коррекцией аномалий рефракции.

В последнее время значительный интерес проявляется к медикаментозным методам профилактики и лечения синдрома зрительной усталости. Так, за рубежом широкое распространение получили препараты дигиталиса для стимуляции работоспособности цилиарной мышцы глаза. Ряд исследователей считают, что препарат «Визин», снимая признаки раздражения глаза, способствует устранению синдрома зрительной усталости. В связи с этим значительный интерес представляет препарат «Стрикс» фирмы «Ферросан» (Дания), зарегистрированный как биологически активная добавка к пище. Стрикс содержит 260 мг экстракта черники, что соответствует 12 мг антицианогида, а также 1,2 мг бетакаротина, что соответствует 200 мкг витамина А.

Антицианогида – сильные антиоксиданты. Они поглощают свободные радикалы в 15–20 раз сильнее, чем витамин Е, стимулируют регенерацию родопсина, укрепляют коллагеновую матрицу соединительной ткани, стимулируют синтез глюкозаминогликанов, укрепляют капилляры сетчатки, стабилизируют фосфолипиды клеточных мембран, ингибируют перекисное окисление липидов, вызванное свободными радикалами, уменьшают синтез и выброс в кровяное русло биологически активных веществ. Бетакаротин, или провитамин А, обладает выраженным антиоксидантным эффектом и защищает клетки от повреждения активными формами кислорода и свободными радикалами. Кроме того, оказывает иммуномодулирующее действие, стимулирует дифференцировку В- и Т-лимфоцитов, обладает антиксерофтальмическим действием, оказывает нормализующее влияние на формирование и функцию эпителиальных тканей и повышает их устойчивость к инфекциям, обуславливает

противоопухолевую резистентность организма, способствует регенерации зрительного пурпура.

Целью настоящей работы явилось изучение электрической чувствительности и лабильности органа зрения при синдроме зрительного утомления и эффективности применения препарата «Стрикс» для профилактики и лечения данного синдрома.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 77 человек (42 мужчины и 35 женщин) в возрасте от 25 до 40 лет. Условия работы обследуемых были приблизительно аналогичны по условиям и времени работы с компьютером и текстовыми документами. Обязательным условием была высокая (до 1,0) корригируемая острота зрения. Люди с аномалиями рефракции высокой степени, нарушениями аккомодации, конвергенции и характера зрения в группу исследования не входили.

Для оценки функционального состояния зрительной системы проводили определение остроты зрения по стандартным таблицам, офтальмометрию, скиаскопию, офтальмоскопию в прямом и обратном виде. Кроме того, определяли резервы аккомодации, положение ближайшей и дальнейшей точки ясного зрения для правого и левого глаза, характер зрения, фузионные резервы. Обследуемых опрашивали по специальной схеме, включающей основные симптомы астенопии.

Электрическую чувствительность зрительного анализатора определяли путем установления порога электрической чувствительности по фосфену (ПЭЧФ), лабильность – по критической частоте исчезновения мельканий по фосфену (КЧИМФ). Определение порогов электрической чувствительности и критической частоты исчезновения мельканий по фосфену проведено у лиц с наличием и отсутствием астенопических жалоб (без лечения).

Исследования проводили на аппарате «Фосфен», разработанном в НИИ глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова.

Обследование проводили 1 раз в день по окончании рабочего дня с интервалом в 1 месяц.

Все обследованные были разделены на две группы. Основную группу составили 57 чел., которым назначался препарат «Стрикс» по 1 капсуле 1 раз в день в течение 1 месяца. Среди них эметропия отмечена у 21 чел., гиперметропия слабой степени – у 12, миопия слабой степени – у 17 чел. и миопия средней степени – у 7. Контрольную группу (аналогичную по возрасту, полу, аномалиям рефракции и условиям зрительной нагрузки) со-

ставили 20 чел., которым Стрикс не назначался.

Результаты и их обсуждение. Исследования показали, что к концу рабочего дня у лиц, связанных с работой на близком расстоянии, появляются признаки зрительного утомления. Это прежде всего сказывается в появлении жалоб, свойственных для астенопии, на «расплывчатость» предметов, ломоту в надбровной дуге, появление головной боли, покраснение глаз и чувство инородного тела в глазу.

При наличии астенопических жалоб отмечено снижение ПЭЧФ и повышение КЧИМФ в сравнении с лицами без астенопических жалоб, что свидетельствует о возникновении нарушений электрической чувствительности и лабильности зрительного анализатора у лиц с синдромом зрительного утомления (рис. 1).

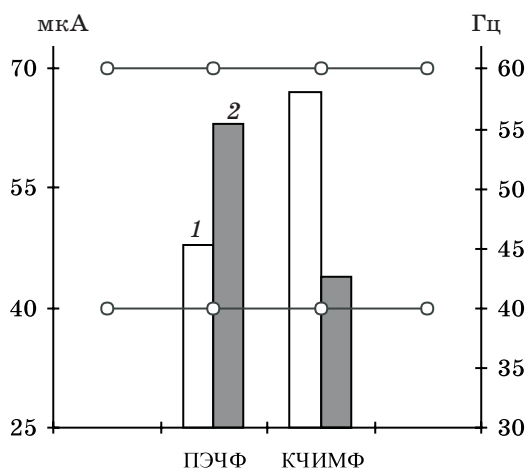


Рис. 1. Электрическая чувствительность и лабильность зрительного анализатора у лиц без астенопии (1) и с астенопией (2)

Частота астенопических явлений после зрительного напряжения у лиц, получавших в течение одного месяца Стрикс и не получавших его, представлена в таблице. У лиц, связанных с работой на близком расстоянии, применение Стрикса способствует достоверному снижению частоты появления астенопических жалоб после зрительного напряжения.

Динамика показателей электрической чувствительности и лабильности зрительного анализатора под влиянием препарата «Стрикс» представлена на рис. 2.

Показано, что применение Стрикса у лиц, связанных с работой на близком расстоянии, способствует снижению ПЭЧФ и повышению КЧИМФ.

Вместе с этим отмечено положительное влияние Стрикса на динамику резервов аккомодации, состояние фузионных резервов и динамику остроты зрения после зрительного напряжения.

Частота астенопических явлений после зрительного напряжения у лиц, получавших Стрикс (опытная группа) и не получавших его (контрольная группа), %.

Симптом	Опытная группа	Контрольная группа
«Расплывчатость» предметов	24,6	79
Ломота в надбровной дуге	13,7	67,6
Головная боль	27,9	78,5
Покраснение глаз	14,9	56,9
Чувство инородного тела в глазах	11,1	64

Примечание. $p < 0,05$.

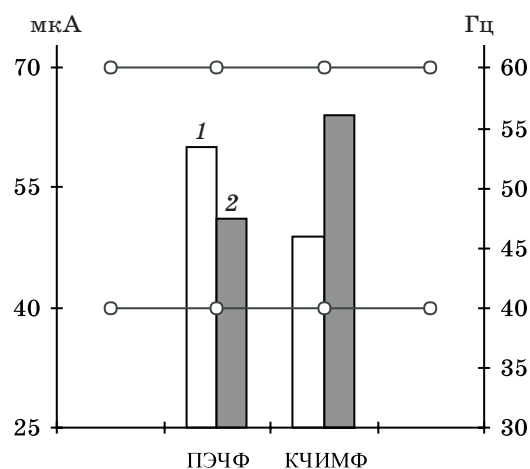


Рис. 2. Динамика электрической чувствительности и лабильности зрительного анализатора под влиянием Стрикса до лечения (1) и после лечения (2)

Препарат хорошо переносился больными. Побочных явлений не отмечено.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о значительном и положительном влиянии препарата «Стрикс» на синдром зрительного утомления, что позволяет рекомендовать его для широкого клинического использования в целях профилактики и лечения зрительного утомления.

Выводы

1. В патогенезе синдрома зрительного утомления определенная роль должна отводиться нарушениям электрической чувствительности и лабильности зрительного анализатора как одному из возможных механизмов нарушения зрительных функций, требующих дальнейшего изучения.

2. Систематический прием препарата «Стрикс» уменьшает астенопические жалобы, способствует стабилизации зрительных функций и на этой основе улучшению зрительной работоспособности.

Список литературы

1. Волков В.М. Вопросы физиологии и психологии труда. Ярославль, 1976: 3–9.
2. Хрипкова А.В. Возрастная физиология. М.: Просвещение, 1978: 130–136.
3. Пономарчук В.С. Фосфен – терапия у больных рефракционной гиперметропической амблиопией. Офтальмол. журн. 1995; 5–6: 303–308.
4. Слободяник С.Б., Пономарчук В.С., Лавренко В.Н. Особенности гемодинамики мозга у больных амблиопией и ее изменение под воздействием фосфенэлектростимуляции. Офтальмол. журн. 1998; 6: 418–423.
5. Пономарчук В.С. Влияние фосфенэлектростимуляции на остроту зрения и аккомодацию у больных близорукостью. Офтальмол. журн. 1998; 1: 21–26.
6. Пономарчук В.С., Дрожженко В.С. Эффективность применения фосфенэлектротерапии у больных с частичной атрофией зрительного нерва сосудистого, посттравматического и поствоспалительного генеза. Офтальмол. журн. 1998; 6: 413–418.
7. Пономарчук В.С., Дрожженко В.С. Влияние повторных курсов фосфенэлектростимуляции на функциональные показатели зрительного анализатора у больных с частичной атрофией зрительного нерва. Офтальмол. журн. 2000; 1: 8–13.

ВИВЧЕННЯ МЕХАНІЗМІВ СИНДРОМУ ЗОРОВОЇ ВТОМИ І МОЖЛИВОСТЕЙ ЙОГО ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПРЕПАРАТОМ СТРІКС

П.А. Бездітко, М.В. Панченко, А.Ю. Савельєва, І.Г. Дурас, О.П. Мужичук, Н.А. Ломанова

Представлені результати вивчення електричної чутливості і лабільності органа зору при синдромі зорової втоми і ефективності застосування препарату «Стрікс» для профілактики і лікування даного синдрому. Встановлено, що при наявності астенопічних скарг відмічається зниження порога електричної чутливості по фосфену (ПЕЧФ) і підвищення критичної частоти зникнення мерехтінь по фосфену (КЧЗМФ) в порівнянні з особами без астенопічних скарг. Показано, що в осіб, пов'язаних з роботою на близькій відстані, застосування стріксу сприяє зниженню частоти появи астенопічних скарг після зорової напруги і стабілізації зорових функцій.

Ключові слова: зорова втома, електрична чутливість і лабільність, стрікс.

ANALYSIS OF GEARS OF VISUAL FATIGUE SYNDROME BOTH CAPABILITIES OF ITS PREVENTIVE MEASURES AND TREATMENTS BY A DRUG «STRIX»

P.A. Bezdetko, N.V. Panchenko, A.Yu. Saveleva, I.G. Duras, E.P. Muzichuk, N.A. Lomanova

In activity the outcomes of analysis of electrical sensitivity and labilities of a organ of vision are submitted at a syndrome of visual fatigue and operational effectiveness of a drug Strix for preventive measures and treatment of the given syndrome. Is established, that at presence of the asthenopic petitions the decrease of a threshold of electrical sensitivity on phosphen (TESP) and increase the critical frequencies of disappearance of flashings on phosphen (CFDFP) in matching with faces without the asthenopic petitions is marked. Is retined, that for faces, bound with activity on a close range, the applying Strix promotes a decrease of a frequency of occurrence of the asthenopic petitions after visual pressure and stabilization of visual functions.

Key words: visual fatigue, electrical sensitivity and lability, Strix.

Поступила 26.06.03

ОРТОПЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЯ

МЕТРОЛОГИЧЕСКАЯ АТТЕСТАЦИЯ ГИПСОВЫХ МОДЕЛЕЙ, ОТЛИТЫХ ПО ОТТИСКАМ ИЗ АЛЬГИНАТНЫХ МАТЕРИАЛОВ

И.В. Янишен

Харьковский государственный медицинский университет

Экспериментально обосновано применение оттискного альгинатного материала (АОМ) «Стомальгин-04» на основании изучения в модельных условиях различных технологических вариантов сочетания альгинатных оттискных материалов и марок гипса для отливки моделей с обоснованием их размерной точности. Показано, что ТВ-2.2 (сочетание АОМ «Стомальгин-04» и гипса марки ГВ-Г-10 А-III) характеризуется наименьшими значениями колебаний конечной размерной точности.

Ключевые слова: ортопедическая стоматология, оттискные материалы, технологические варианты, гипс, модели, размерная точность.

Процесс изготовления зубных протезов с использованием оттискных стоматологических материалов характеризуется четкой последовательностью технологических этапов, которые в общем виде можно представить в следующем порядке:

- приготовление оттискной массы с использованием одного из оттискных материалов (по инструкции изготовителя);
- получение оттиска с учетом особенностей протезного ложа;
- отливка гипсовой модели по полученному оттиску;
- изготовление зубного протеза на гипсовой модели [1].

Между качеством изготавливаемых зубных протезов и качеством оттиска, по которому он изготавливается, существует тесная связь. Как бы тщательно не были проведены все другие этапы ортопедического лечения, протез не будет удовлетворять предъявляемым к нему требованиям, если оттиск был неполноценным. Технологическое качество оттискной массы зависит от правильного выполнения стандартной процедуры смешивания, выполнения режимов получения оттиска и его выведения из полости рта [2, 3]. Качество получаемого оттиска, как правило, оценивается визуально по его способности отражать индивидуальные особенности протезного ложа. Однако следует отметить, что использование альгинатных материалов для получения стоматологических оттисков имеет как технологические преимущества, так и технологические недостатки.

Преимуществом альгинатных оттискных материалов является возможность их использования при подвижности элементов зубного ряда (например, при заболевании пародонта), а основным недостатком – усадка оттисков, получаемых с использованием АОМ. Указанная естественная для АОМ усадка приводит к изменению первичной размерной точности (ПРТ) изготавливаемой ортопедической конструкции [4, 5].

На этапе отливки гипсовой модели измененная ПРТ оттиска может быть компенсирована (нивелирована) изменением вторичной размерной точности (ВРТ) за счет естественного для применяемых в стоматологии гипсов, обладающих разными коэффициентами расширения [6].

Таким образом, основной проблемой на этапе изготовления зубного протеза на гипсовой модели, отлитой по оттиску из альгинатного материала, является проблема размерной точности гипсовой модели [7, 8].

Размерная точность гипсовой модели достигается при условии $ПРТ \equiv ВРТ$. В случаях, когда $ПРТ \neq ВРТ$, даже при условии четкого выполнения этапов технологии (например, за счет $ПРТ > ВРТ$ или $ПРТ < ВРТ$), изготовленная ортопедическая конструкция или неадекватна, или неприменима из-за несоответствия пространственно-размерным требованиям и конкретным индивидуальным условиям протезного ложа [9, 10].

Исходя из изложенного, можно заключить, что проблема размерной точности гипсовых моделей в ортопедической стоматоло-

гии является центральной, и решить ее можно при экспериментальном изучении в модельных условиях различных технологических вариантов «АОМ-гипс» с обоснованием его конечной размерной точности ($KPT = PRТ/ВРТ$), которая в идеальном случае должна равняться единице ($KPT_{ид} \equiv 1,0000$; точность до 0,0001 определяется толщиной возможного применения компенсационных покрытий опорного зуба).

Целью настоящего исследования явилось экспериментальное изучение в модельных условиях различных технологических вариантов сочетания АОМ и разных марок гипса для отливки моделей с обоснованием их размерной точности.

Материал и методы. Метрологические исследования проводились в Государственном предприятии Харьковского регионального центра стандартизации, метрологии и сертификации. Использовали АОМ «Стомальгин-04», «Уреен-Premium», «Protezil», которые замешивали в соответствии с инструкцией по применению. После замешивания материал вносили в одноразовую пластмассовую оттискную ложку. Для создания соединения между оттискной ложкой и материалом использовали перфорированные оттискные ложки. Затем оттискную ложку накладывали на металлическую модель. Металлическая модель была выполнена в виде платформы, на которой расположены шесть цилиндров разного диаметра, имитирующих отпрепарированные под коронку зубы (резец, клык, премоляр, моляр) [6, 7]. Металлическую модель предварительно нагревали в термостате до 37 °С, при этом выдерживали равномерное давление в течение 30 с, а затем образец помещали в термостат и выдерживали 300 с при 37 °С, затем проводили профилактику синэрезиса (погружением оттиска в 3%-ный водный раствор алюминиевых квасцов на 3–4 мин), после чего изготавливали модель из гипса. Во избежание погрешностей, связанных с повреждением гипсовых моделей (каждое измерение повторяли трижды для каждого из изучаемых параметров) выбирали высокопрочный гипс «GC Fujirock EP», гипс марок ГВ-Г-10 А-III (ТУ У 00030937.003–95), и ГВ-Б-11 (ДСТУ Б В.2.7-82–99). Точность оттисков сравнивали по основным параметрам, значения которых получали, измеряя диаметр каждого цилиндра гипсовой модели. Сравнивали размеры специально изготовленной и метрированной высокоточной металлической модели с соответствующими размерами гипсовых моделей, отлитых по оттискам из альгинатных материалов.

Измерения проводили через 24 ч, поскольку это время необходимо для макси-

мального расширения гипса; всего проведено 432 прямых измерения. Размерную точность оценивали по абсолютной (Δ) и относительной (δ) разности размеров гипсовых моделей с аналогичными размерами металлического образца. Величину абсолютной разности вычисляли по формуле $\Delta = I_1 - I_2$, где I_1 – линейный размер участка металлической модели; I_2 – линейный размер участка гипсовой модели. Относительную разность рассчитывали по формуле $\delta = (I_1 - I_2) / I_1 \cdot 100$. Достоверительную оценку $\{a\}$ истинного значения параметров гипсовых моделей определяли по формуле $|w - M| < t(p; k) s / \sqrt{n}$, где w – оценка значения параметра, M – среднее значение, t – критерий Стьюдента, p – уровень достоверности, n – количество измерений, k – число степеней свободы, s – эмпирический стандарт среднеквадратической ошибки.

Полученные данные статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. Средние значения абсолютных размеров опорных элементов моделей различных технологических конструкций представлены в табл. 1. Для обеспечения современных метрологических требований проведена размерная и модельная стандартизация размерных точностей гипсовых моделей (табл. 2):

- размерная стандартизация обеспечена в результате использования специально разработанной и изготовленной металлической модельной конструкции с высокой (не менее 0,0001 мм) чистотой поверхности, что позволило в последующем достичь высокой точности измерений при метрологическом исследовании;

- модельная стандартизация достигнута в результате предварительного обоснования размеров основных элементов зубного ряда, используемых в качестве опорных для стоматологических конструкций (моляр, премоляр, клык, резец).

Размерным стандартом гипсовых моделей моляра, премоляра, клыка и резца явились соответствующие показатели, полученные при измерении изготовленной нами высокоточной металлической модели. Поскольку размерные показатели металлической модели характеризовались наименьшими метрологическими погрешностями, то они избраны в качестве стандартизируемой величины, что позволило учесть системные погрешности измерений и в то же время получить стандартизованные показатели конечной размерной точности (KPT) и их относительное значение по каждому технологическому варианту получения гипсовых моделей опорных элементов зубного ряда (табл. 3).

Установлено, что наименьшими значениями KPT характеризуются технологиче-

Таблиця 1. Середні абсолютні значення розмірів опорних елементів при різних варіантах модельної системи «опорний елемент-оттискний матеріал-гіпс», ($M \pm m$) мм

Оттискний матеріал	Марки гіпса	Код	Елементи зубного ряду			
			моляр	премоляр	клык	резец
Protezil	GC Fujirock EP	1.1	9,0079±0,0101	6,9805±0,0175	5,9475±0,0233	4,8353±0,0133
	ГВ-Г-10 А-III	1.2	8,9946±0,0047	7,0011±0,0112	5,9843±0,0119	4,8277±0,0177
	ГВ-Б-11	1.3	9,0813±0,0104	6,9665±0,0048	5,9468±0,0149	4,8635±0,0092
Стомальгин-04	GC Fujirock EP	2.1	9,0488±0,0016	6,9342±0,0032	5,9340±0,0095	4,8276±0,0031
	ГВ-Г-10 А-III	2.2	9,0615±0,0002	6,9930±0,0042	5,9750±0,0065	4,8441±0,0075
	ГВ-Б-11	2.3	9,0831±0,0020	6,9923±0,0024	5,9633±0,0159	4,8775±0,0035
Уреен-Premium	GC Fujirock EP	3.1	9,0908±0,0051	6,9837±0,0036	5,9825±0,0164	4,8728±0,0029
	ГВ-Г-10 А-III	3.2	9,0564±0,0115	6,9793±0,0106	5,9474±0,0153	4,8620±0,0065
	ГВ-Б-11	3.3	8,9759±0,0158	6,9873±0,0096	5,8875±0,0151	4,8333±0,0081
Середнє значення по елементам зубного ряду			9,0444±0,0068	6,9797±0,0075	5,9519±0,0143	4,8493±0,0160

Таблиця 2. Стандартизовані значення розмірів опорних елементів при різних варіантах модельної системи «опорний елемент-оттискний матеріал-гіпс»

Оттискний матеріал	Марка гіпса	Код	Елементи зубного ряду				Середнє стандартизоване значення
			моляр	премоляр	клык	резец	
Protezil	GC Fujirock EP	1.1	0,9989	0,9884	0,9906	0,9943	0,9956
	ГВ-Г-10 А-III	1.2	1,0027	0,9967	0,9955	1,0046	1,0012
	ГВ-Б-11	1.3	1,0003	0,9968	0,9975	0,9977	1,0006
Стомальгин-04	GC Fujirock EP	2.1	0,9948	0,9979	0,9989	0,9965	0,9970
	ГВ-Г-10 А-III	2.2	0,9997	0,9948	0,9980	1,0014	0,9984
	ГВ-Б-11	2.3	0,9944	0,9950	0,9929	0,9959	0,9946
Уреен-Premium	GC Fujirock EP	3.1	0,9929	0,9960	0,9961	0,9943	0,9977
	ГВ-Г-10 А-III	3.2	1,0025	0,9963	0,9947	1,0028	1,0002
	ГВ-Б-11	3.3	1,0025	0,9930	0,9928	1,0017	0,9976
Середнє значення по елементам зубного ряду			0,9983	0,9950	0,9932	0,9987	0,9978

Таблиця 3. Показатели размерной точности опорных элементов при различных вариантах модельной системы «опорный элемент-оттискный материал-гипс», $\pm \Delta C$ %

Оттискний матеріал	Марки гіпса	Код	Компоненти зубного ряду – опорні елементи конструкцій				Середнє значення размерної точності
			моляр	премоляр	клык	резец	
Protezil	GC Fujirock EP	1.1	1,0074	1,7705	2,3470	1,3389	1,8719
	ГВ-Г-10 А-III	1.2	0,4700	1,1225	1,1991	1,7585	1,2792
	ГВ-Б-11	1.3	1,0372	0,4765	1,4913	0,9271	1,5456
Стомальгин-04	GC Fujirock EP	2.1	0,1615	0,3175	0,9666	0,3164	0,5415
	ГВ-Г-10 А-III	2.2	0,0250	0,4260	0,6547	0,7490	0,6841
	ГВ-Б-11	2.3	0,2024	0,2387	1,5989	0,3515	0,7975
Уреен-Premium	GC Fujirock EP	3.1	0,5162	0,3620	1,6393	0,2954	1,3612
	ГВ-Г-10 А-III	3.2	1,1421	1,0665	1,5425	0,6482	0,9743
	ГВ-Б-11	3.3	1,5774	0,9693	1,5235	0,8111	0,8836
Середнє значення размерної точності			0,6821	0,7499	1,4403	0,7995	1,1043

ские варианты 2.1–2.3: в пределах 0,5415... 0,7975 % линейного размера опорных элементов. При этом ТВ-2.2 характеризуется наименьшими значениями колебаний КРТ (в пределах 0,02–0,074 %), тогда как ТВ-2.1, являясь наиболее высокоточным при изготовлении гипсовой модели моляра (КРТ<0,2 %), является недостаточно точным при изготовлении гипсовой модели резца (КРТ>0,9 %). Другие изученные ТВ получения гипсовой мо-

дели опорных элементов характеризуются значительными колебаниями КРТ в зависимости от диаметра опорного элемента, что позволило нам обоснованно использовать в клинических исследованиях ТВ-2.2.

Таким образом, сочетание альгинатного оттискного материала «Стомальгин-04» и гипса марки ГВ-Г-10 А-III является наиболее оптимальным для получения гипсовой модели с высокой размерной точностью.

Список литературы

1. Жулев Е.Н. Несъемные протезы: Теория, клиника и лабораторная техника. Н. Новгород: НГМА, 1995. 365 с.
2. Комиссарова А.П., Якубович В.С., Толстых П.И. и др. Получение пористого материала на основе альгиновой кислоты, содержащей иммобилизованный террилитин. Антибиотики и химиотерапия 1988; 10: 735–739.
3. Моторкина Т.В. Критерии выбора оптимального оттискного материала при лечении больных цельнолитыми несъемными и комбинированными протезами: Автореф дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 1999. 22 с.
4. Гринева Т.В., Ипполитова Е.И. Альгинатные слепочные материалы. Свойства и применение. Новое в стоматологии для зубных техников 2000; 2: 34–36.
5. Цимбалитов А.В., Козицина С.И., Жидких Е.Д., Войтыцкая И.В. Оттискные материалы и технология их применения. Институт стоматологии. СПб., 2001. 95 с.
6. Ряховский А.Н., Мурадов М.А. Влияние типа оттискного материала на размерную точность гипсовых моделей. Маэстро 2002; 3 (8): 77–84.
7. Ряховский А.Н., Мурадов М.А. Сравнение размерной точности двухэтапных двухслойных оттисков. Панорама ортопед. стомат. 2002; 4: 20–25.
8. Шилова Г.Б., Почтарев А.А., Король М.Д. Практикум по ортопедической стоматологии. Полтава, 1996: 28–36.
9. Полевский Г.Г. Оттиск в ортопедии, материалы и методы. Новое в стоматологии для зубных техников 1998; 3: 6–8.
10. Риттер А.В., Свифт Е.Й. Використання нового відбиткового матеріалу Імпрегум Пента Софт. Новини стоматології 2001; 3 (28): 55–57.

МЕТРОЛОГІЧНА АТЕСТАЦІЯ ГІПСОВИХ МОДЕЛЕЙ, ВІДЛИТИХ ПО ВІДБИТКАХ З АЛЬГІНАТНИХ МАТЕРІАЛІВ

I.V. Yanishen

Експериментально обґрунтовано застосування відбиткового альгинатного матеріалу «Стомальгин-04» на підставі вивчення в модельних умовах різних технологічних варіантів сполучення альгинатних відбиткових матеріалів і марок гіпсу для відливки моделей з обґрунтуванням їхньої розмірної точності. Показано, що ТВ-2.2 (сполучення АОМ «Стомальгин-04» і гіпс марки ГВ-Г-10 А-III) характеризується найменшими значеннями коливань кінцевої розмірної точності.

Ключові слова: ортопедична стоматологія, відбиткові матеріали, технологічні варіанти, гіпс, моделі, розмірна точність.

METROLOGICAL CERTIFICATION OF PLASTER MODELS, WHICH MADE OF PRINTS FROM ALGINATE MATERIALS

I.V. Yanishen

Application of impression alginate material «Stomalgin-04» based on investigating various technological alternatives of combination of alginate impression materials in model tests and makes of plaster for template casting taking into consideration its dimensional precision has been experimentally proven. Technological alternative-2.2 has been shown to possess the least variation parameters of terminal dimensional precision (within 0.02-0.074%).

Key words: prosthodontics, impression materials, technological alternative, plaster, models, dimensional precision.

Поступила 16.09.03

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

В.А. Огнев

Харьковский государственный медицинский университет

Проведен анализ региональных особенностей диспансеризации детей с аллергическими заболеваниями. Установлено, что 33,5 % их не состоят на диспансерном учете, при диспансерном наблюдении за этими детьми не соблюдается преемственность в работе врачей (только за 12,6 % детей диспансерное наблюдение велось комплексно). У многих (25,5 %) больных не было планов лечебно-оздоровительных мероприятий. Отмечается недостаточная эффективность планируемых мероприятий в рамках диспансеризации.

Ключевые слова: дети, аллергия, диспансеризация, профилактика.

Одним из важных элементов оказания первичной и вторичной лечебно-профилактической помощи детям с аллергическими заболеваниями является организация и проведение диспансерного наблюдения за ними. В соответствии с приказом МЗ Украины № 168 от 3.05.01 года «Про оптимізацію диспансеризації населення на етапі реформування системи охорони здоров'я України» перед учреждениями здравоохранения определена задача обеспечить полный охват диспансеризацией различных контингентов населения, в том числе и детского.

Нами изучено состояние диспансерной работы среди детей с аллергическими заболеваниями в Харьковской области.

Материалом исследования послужили данные анкетирования 13 250 детей или их родителей, анализа 670 контрольных карт диспансерного наблюдения, историй развития ребенка, медицинских карт ребенка; материалы программированного обследования по специально разработанным картам 743 детей с аллергическими заболеваниями.

Одним из основных качественных показателей, характеризующих диспансерную работу, является полнота охвата диспансерным наблюдением. В ходе исследования установлено, что только 66,5 % детей с аллергическими заболеваниями состоят на диспансерном учете. Наиболее высокий процент охваченных диспансерным наблюдением отмечается среди детей с бронхиальной астмой (78,2 %), меньше с аллергическим ринитом (54,5 %) и аллергодерматозом (54,2 %). Разницы в полноте охвата городских и сельских детей не выявлено, только при бронхиаль-

ной астме показатель выше у проживающих в сельской местности, чем в городской (84,0 и 74,6 % соответственно).

На качество и эффективность диспансерной работы влияет регулярность наблюдения за детьми с аллергическими заболеваниями. При уточнении этого вопроса нами установлено, что 27,1 % детей, взятых под диспансерное наблюдение, вообще не посещали врачей с диспансерной целью. Наибольший процент таких детей выявлен среди больных аллергодерматозами (38,0 %). Среди детей с бронхиальной астмой этот показатель составил 22,3 %, с аллергическим ринитом – 24,6 %. Тяжесть течения болезни существенно влияет на количество профилактических посещений: 68,9 % детей с легкой степенью астмы посещали лечащих врачей в порядке диспансерного наблюдения и 87,0 % с тяжелой формой. Различия статистически достоверны. Существенной разницы в количестве плановых профилактических посещений врачей у детей сельской и городской местности не выявлено (75,2 и 70,8 %).

На качество и эффективность диспансеризации больных влияет также преемственность врачей различных специальностей в наблюдении за детьми с аллергиями. Необходимая конкордантность действий с их стороны установлена лишь у 12,6 % детей. Чаще всего дети наблюдаются двумя врачами различных специальностей – 45,5 %, в то же время только участковым педиатром – 22,8 % детей, врачом-аллергологом – 12,1 % или смежным специалистом – 5,8 %. В зависимости от нозологической формы аллергического заболевания наиболее полно (пе-

диатр + алерголог + смежний спеціаліст) наблюдались дети с аллергическим ринитом – 19,8 %, более чем в 2 раза реже с алергодерматозами – 7,5 %, с бронхиальной астмой – 11,9 %. Тяжесть течения болезни существенно влияет на комплексность наблюдения. Если при легком течении астмы комплексно наблюдалось 8,8 % детей, то при тяжелой форме – 15,0 %, но различия статистически не достоверны.

В сельской местности по сравнению с городской наблюдение за больными детьми чаще осуществлялось только участковыми врачами – 28,8 против 16,6 % (различия статистически достоверны). В то же время в городской местности больше детей наблюдалось двумя специалистами – 51,9 %, в сельской – 39,2 %.

Проанализировано также качество проводимых лечебно-оздоровительных мероприятий. О нем судили по наличию и объему соответствующих планов, содержащихся в официальных документах. Анализ экспертной оценки этих документов показал, что письменные планы лечебно-оздоровительных мероприятий имелись на 74,5 % детей, состоящих на диспансерном учете по поводу аллергических заболеваний. Наличие этих планов зависело от нозологической формы алергопатологии. Так, они были у 94,9 % детей с алергодерматозами, у 85,7 % – с алергическим ринитом, у 63,6 % – с бронхиальной астмой. Достоверно чаще планы лечебно-оздоровительных мероприятий составлялись для детей с тяжелой формой течения заболевания. Так, планы были у 70,3 % детей с тяжелой формой бронхиальной астмы, в то время как с легкой – у 60,0 %.

Чаще всего планы лечебно-оздоровительных мероприятий разрабатывались участковым педиатром или врачом-алергологом (соответственно 30,2 и 33,5 %). К сожалению, комплексный подход к разработке плана, когда участвовало бы два и более специалиста (педиатр+алерголог, или педиатр + алерголог + смежний спеціаліст, или другие варианты) отмечается только в 22,7 % случаев.

Комплексно разрабатывались планы наблюдения за детьми с бронхиальной астмой (30,2 % случаев), больными алергическим ринитом и алергодерматозами (соответственно в 19,2 и 11,7 % случаев). Что касается смежных специалистов, то лор – чаще разрабатывал планы для детей с алергическим ринитом – 20,5 %, пульмонолог – для детей с бронхиальной астмой – 12,6 %, дерматолог – для больных с алергодерматозом – 10,8 %.

Важным аспектом проблемы является реальное выполнение плана лечебно-оздоровительных мероприятий. По результатам оп-

роса установлено, что 93,6 % детей выполняли эти назначения. У больных бронхиальной астмой процент выполнения составил 90,5, алергическим ринитом – 100,0 %, алергодерматозами – 94,6 %. С увеличением тяжести течения бронхиальной астмы количество детей, выполнявших письменные планы, уменьшается: если дети с легкой степенью астмы в 96,1 % случаев выполняли их, то при тяжелой форме – 91,1 %. Это говорит о недостаточной эффективности запланированных мероприятий, что вызывает у детей и их родителей недоверие к предлагаемым лечебно-оздоровительным мероприятиям, а также о необходимости повышения качества санитарно-просветительной работы среди указанного контингента. В сельской и городской местности дети практически одинаково часто придерживались назначений (94,6 и 92,4 % соответственно). 22,9 % детей выполняли письменные планы, составленные врачами комплексно (более одного специалиста), остальные – рекомендации одного из врачей, из них 35,5 % – алерголога; 27,8 % – участкового педиатра, 13,8 % – одного из смежных специалистов. Изложенное подтверждает разобщенность специалистов (участкового педиатра, алерголога, пульмонолога, дерматолога, лора) в наблюдении за детьми с алергическими заболеваниями. Роль смежных специалистов (пульмонолога, дерматолога, лора) в наблюдении за детьми с алергозами крайне низка. Наибольший процент детей, выполнявших комплексные письменные планы, был среди больных бронхиальной астмой – 31,7 %, у больных алергическим ринитом он составлял 19,2 %, алергодерматозами – 10,5 %.

Достижение наибольшего доверия между пациентом и врачом является важнейшей задачей в оздоровлении ребенка. Без решения этой задачи невозможно добиться эффективного управления алергическими заболеваниями. Больной должен доверять врачу в лечении заболевания, следовать его советам. Наши исследования показали, что доверяют лечащим врачам 86,1 % респондентов, в том числе 90,7 % больных с бронхиальной астмой, 92,8 % – алергическим ринитом и 72,2 % – алергодерматозом.

Существенной разницы в доверии к врачам у пациентов с бронхиальной астмой различной степени тяжести нами не выявлено, показатель находился в пределах от 92,8 % при тяжелой форме астмы до 90,9 % при легкой форме. Доверяли лечению и советам двух и более специалистов 33,5 % детей и родителей, только участковому врачу – 16,2 % пациентов, врачу-алергологу – 18,5 %, врачу стационара – 15,6 %, еще 9,2 % высказали

доверие одному из смежных специалистов (пульмонологу, дерматологу, лору) и 7,0 % указали других специалистов. Степень доверия пациентов к врачам различных специальностей зависит от нозологической формы заболевания. Только участковому врачу больше доверяют больные с аллергодерматозами, чем с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом (28,2; 11,3 и 15,5 % соответственно). Различия статистически достоверны. Только врачу-аллергологу больше доверия высказали родители и их дети с аллергическим ринитом и аллергодерматозами (25,2 и 20,5 % соответственно) и значительно меньше с бронхиальной астмой (14,9 %). Только врачу стационара доверяют 20,7 % больных с бронхиальной астмой, 10,3 % с аллергическим ринитом и 9,0 % с аллергодерматозом. Из смежных специалистов большим доверием своих пациентов пользуются лор-врачи – 16,8 %, дерматологи только в 7,7 % случаев и пульмонологи в 6,6 %.

Важным составным элементом профилактической работы среди диспансеризуемых детей является санитарно-просветительная работа, одна из целей которой воспитание у больных и их родителей оптимистического отношения к болезни детей. По нашим данным, только 19,5 % детей с аллергиями или их родители считают, что прогноз болезни благоприятный, 63,6 % затруднились с ответом, а 16,9 % считают его неблагоприятным. Меньше всего в благоприятный прогноз болезни верят дети с бронхиальной астмой (14,3 %), при аллергическом рините и аллергодерматозе эта цифра значительно выше – 28,7 и 22,2 % соответственно.

Выводы

1. Среди детей с аллергическими заболеваниями 33,5 % не состоят на диспансерном учете. Наиболее высокий процент не охваченных диспансерным наблюдением отмечается среди больных аллергическим ринитом и аллерго-

дерматозами. Из числа взятых под диспансерное наблюдение 27,1 % детей не посещали лечащих врачей с профилактической целью в установленные сроки. Наибольший процент таких детей среди больных аллергодерматозами, среди детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом этот процент ниже.

2. При диспансерном наблюдении за детьми с аллергическими заболеваниями не соблюдается преемственность в работе врачей. Только за 12,6 % детей диспансерное наблюдение велось комплексно (участковый педиатр + аллерголог + смежный специалист). Большинство детей, состоящих на диспансерном учете, наблюдаются двумя врачами разных специальностей, меньшее число – лишь одним. В сельской местности диспансерное наблюдение за детьми чаще ведут участковые педиатры, в городской – два специалиста.

3. Важной составной частью диспансерного наблюдения является наличие у диспансерных больных плана лечебно-оздоровительных мероприятий. У 25,5 % детей, состоящих на диспансерном учете по поводу аллергических заболеваний, не было этих планов, что отрицательно сказывается на качестве и эффективности диспансеризации. Наибольший процент не имевших планов был среди детей с бронхиальной астмой, что свидетельствует о недостаточном внимании лечащих врачей к профилактической работе среди детей с этими заболеваниями.

4. Планы лечебно-оздоровительных мероприятий выполняли 93,6 % детей, но по мере утяжеления течения бронхиальной астмы этот процент уменьшился с 96,1 % при легкой форме до 91,1 % при тяжелой, что, очевидно, связано с недостаточной эффективностью планируемых мероприятий, недоверием детей и их родителей к предлагаемым лечебно-профилактическим мероприятиям, а также с формальным подходом со стороны врачей к разработке этих планов.

СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ДИСПАНСЕРИЗАЦІЇ ПРИ АЛЕРГІЙНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ У ДІТЕЙ

В.А. Огнев

Проведено аналіз регіональних особливостей диспансеризації дітей з алергійними захворюваннями. Встановлено, що 33,5 % їх не знаходяться на диспансерному обліку, при диспансерному спостереженні за цими дітьми не додержується наступність у роботі лікарів (тільки за 12,6 % дітей диспансерне спостереження велось комплексно). У багатьох (25,5 %) хворих не було планів лікувально-оздоровчих заходів.

Ключові слова: діти, алергія, диспансеризація, профілактика.

CONTEMPORARY PROBLEMS OF PROPHYLACTIC MEDICAL EXAMINATION OF CHILDREN WITH ALLERGIC DISEASES

V.A. Ognev

It was carried out the allergic work of regional features of prophylactic medical examination of children with allergic diseases. It was determined that among these children there are 33.5 % children who are not under prophylactic medical examination control. During prophylactic medical examination time there is not any successors process of these children in physicians' work (only 12.6 % children were under complex control of prophylactic medical examination. Many ill children (22.5 %) had no plans of health rehabilitation.

Key words: children, allergy, prophylactic medical examination, prophylaxes.

Поступила 13.05.04

ГІГІЄНА

БІОТЕХНОЛОГІЧНИЙ СТАН ПОПУЛЯЦІЇ ГІДРОБІОНТІВ
АКТИВНОГО МУЛУ АЕРОТЕНКІВ
І ЕФЕКТИВНІСТЬ ОЧИЩЕННЯ СТІЧНИХ ВОД*Л.Г. Шаповал**Харківський державний медичний університет*

Наведено результати дослідження популяції гідробіонтів активного мулу аеротенків очисних споруд. На основі статистичного аналізу та вивчення чинниково-наслідкових взаємозв'язків виявлено основні функціональні біотехнологічні стани популяції гідробіонтів активного мулу, що характеризується родовою гетерогенністю популяції, яка залежить від рівня токсичності стічних вод. З позицій модельної термодинамічної системи з'ясовано, що родова гетерогенність популяції є критерієм технологічної надійності та ефективності біотехнології очищення стічних вод від детергентів.

Ключові слова: популяція, гідробіонти, біотехнологія, детергенти.

Органічні речовини, які надходять до очисних споруд у колоїдному та розчиненому стані, потребують швидкого окиснення [1, 2], яке повинно забезпечуватися відповідним біотехнологічним станом популяції гідробіонтів активного мулу аеротенків (АМА). У результаті аеробних біохімічних процесів, які відбуваються при застосуванні біологічних методів очищення, органічна частина стічної рідини мінералізується. Цей процес проходить двостадійно: нітрифікація та денітрифікація. Нітрифікація можлива за умов наявності у стічній рідині вільного кисню, для денітрифікації використовується хімічно зв'язаний кисень. Найбільш значущим є процес нітрифікації, від якого залежить ефективність біотехнології очищення, тому на рівні гідробіоценозу активного мулу аеротенка необхідно забезпечувати сталі умови розвитку нітрифікуючих організмів [3, 4].

Впродовж кількох років на очисних спорудах ВО «Хімпром» (РФ) досліджується якісний та кількісний склад гідробіонтів АМА, при цьому ситуації на вході аеротенка очисних споруд різнилися як по навантаженню, так і за ступенем токсичності. АМА відбирали із аеротенка в кінці зони змішування зі стічною водою, щоденно о 9.00, на глибині 1,0 м [5, 6]. Пробу АМА аналізували в лабораторних умовах (через годину після забору), безпосередньо в умовах лабораторії очисної споруди. Адаптація АМА до лабораторних умов проводилась при +20 °С за умов безперервної аерації суміші, кількісний та видовий склад визначали методом мікроскопії [7].

Популяційна структура біоценозу АМА визначається значною кількістю чинниково-наслідкових взаємозв'язків. Нами проведено кореляційний аналіз (масив аналізованих ситуацій – 126) для визначення напрямку та сили взаємозв'язків між гідробіонтами на рівні родів мікрофауни [8, 9]. Кореляційний аналіз дозволив встановити наявність 34 значущих позитивних взаємозв'язків між 18 родами; деякі роди мали по 5 та більше взаємозв'язків. У реальних умовах біотехнології очищення коефіцієнти кореляції характеризувалися значеннями в межах $r_{xy} < 0,20 \dots 0,60$, що дозволило об'єктивно оцінювати функціональні біотехнологічні стани АМА.

Застосовуючи логічний апарат факторного аналізу, перевірили гіпотезу про наявність еволюційно-різних функціональних біотехнологічних станів, які можуть визначатися структурно-функціональними взаємозв'язками між складовими гідробіоценозу. В якості вихідних даних використано решітку «об'єкти-показники». Об'єкти характеризувались кількістю одномоментних спостережень, а показники – кількістю організмів у біоценозі АМА. Застосування методів біометричної статистики (середнє значення, коефіцієнт варіації) дозволило оцінити динаміку зміни гетерогенності родового складу популяції гідробіонтів АМА [10]. З позицій теорії нерівноважних біологічних систем [11] досліджено узагальнену (термодинамічно-ентропійну) модельну біологічну систему – популяцію гідробіонтів АМА. Для оцінки ефективності біотехнології очищення

стічних вод використано показник відносного вмісту органічних речовин у очищеній воді [12, 13], який визначається за показником хімічного споживання кисню (ХСК) з використанням формули $\delta\text{ХСК} = 1 - \text{ХСК}_i / \text{ХСК}_k$, де ХСК_i – ХСК у досліді; ХСК_k – ХСК в контролі (мгО₂/л).

Експериментальні дані щодо показників проаналізовано біометрично, із застосуванням стандартного пакета прикладних програм. Як видно із табл. 1, кількісний склад основних родів мікрофауни АМА очисних споруд ВО «Хімпром» характеризується значними варіаціями, що зв'язано з динамічністю умов його функціонування в промислових аеротенках за умов нестаціонарного об'ємно-токсичного навантаження. Ви-

ходячи із одержаних результатів, зроблено висновок, що АМА очисних споруд є складним біотехнологічним біоценозом, який складається з мікроорганізмів різних таксономічних груп – бактерій, актиноміцетів, найпростіших, коловраток, черв'яків, членистоногих, грибів, водоростей тощо. Склад АМА – специфічний для конкретних очисних споруд і визначається переважно складом стічних вод, які надходять для біологічного очищення.

Слід зазначити, що умови функціонування АМА характеризуються високою нестабільністю внаслідок нестаціонарності входних параметрів щодо якості та забрудненості стоків і залежать від технологічних параметрів і умов експлуатації очисних споруд. Саме

Таблиця 1. Дані біометричного аналізу мікрофауни активного мулу аеротенка

Код	Назва роду	Середня кількість, М (тис. екз/г)	Дисперсія σ^2	Коефіцієнт варіації C_v , %
X ₁	Arcella	40,00	71,17	1,78
X ₂	Centropyxis	81,95	106,17	1,30
X ₃	Diffugia	489,18	615,45	1,26
X ₄	Amoeba	1,20	5,10	4,31
X ₅	Vorticella	16,20	25,61	1,58
X ₆	Opercularia	2,60	13,76	5,29
X ₇	Carchesium	100,34	266,40	2,66
X ₈	Epistylis	71,84	218,15	3,04
X ₉	Thuricola	4,96	16,76	3,38
X ₁₀	Tetrahymena	51,73	133,88	2,59
X ₁₁	Aspidisca	27,56	52,85	1,92
X ₁₂	Oxytricha	0,78	6,78	8,69
X ₁₃	Peranema	3,28	6,54	2,01
X ₁₄	Litonotus	15,13	27,64	1,83
X ₁₅	Hemiophris	0,78	3,46	4,44
X ₁₆	Lecane	3,95	10,24	2,59
X ₁₇	Rotaria	4,23	6,46	1,53
X ₁₈	Notommata	10,47	18,60	1,78
X ₁₉	Dicranoforus	4,45	8,62	1,94
X ₂₀	Brachionus	3,38	5,95	1,81
X ₂₁	Euchlanis	20,93	30,52	1,46
X ₂₂	Philodina	36,65	120,79	3,30
X ₂₃	Nematoda	1,87	7,09	3,77
X ₂₄	Tocophrya	0,45	2,54	5,64
X ₂₅	Bodo	3,63	21,24	5,85
Узагальнені показники	На вході	2006,42	1044,32	0,52
	На виході	403,96	625,56	1,55

ця нестабільність може приводити до необхідності оперативної структурно-функціональної перебудови гідробіоценозу АМА для забезпечення його виживання в широкому діапазоні змінних умов існування.

У ході дослідження визначено та систематизовано більше 50 видів організмів мікрофауни АМА. У мікрофауні АМА ідентифіковано найпростіші форми, серед яких переважали черепашкоподібні, амеби та інфузорії, а також багатоклітинні організми, в основному, коловратки; постійно присутніми в біоценозі АМА були представники 11–20 родів. Однак залежно від умов функціонування очисних споруд кількісно-видовий склад гідробіоценозу значно різнився, що унеможливило стандартизацію біотехнології очищення та оцінку функціональних біотехнологічних станів біоценозу АМА по кількісному показнику.

У функціональному сенсі для біосистеми АМА значущою є не стільки функція окремих організмів, скільки функціональний стан біотехнологічної системи. Для визначення взаємозв'язків між функціональним станом АМА та його компонентами і факторами, які визначають ці взаємозв'язки, застосовано факторний аналіз – метод прикладного статистичного аналізу, який добре зарекомендував себе при вирішенні аналогічних завдань функціонально-біометричного змісту [13].

Виходячи із цих концептуальних положень, з'ясовано наявність п'яти функціонально-біотехнологічних станів, які по-різному характеризуються кількісно-якісним складом гідробіоценозу АМА. Як показано в табл. 2, функціональні біотехнологічні стани істотно різняться, однак вони не повною мірою відображають можливі структурно-функціональні ситуації (близько 40 % загального впливу). Особливістю визначених функціональних біотехнологічних станів є відсутність значущої взаємної кореляції, що свідчить про їхню функціональну ортогональність. Із наведеного можна зробити вис-

новок про можливість упорядкування груп ознак таким чином, щоб найбільш повно відобразити функціональні біотехнологічні стани. Оскільки всі фактори істотно незалежні, то можуть бути використані для ідентифікації функціональних біотехнологічних станів АМА не тільки у просторі, але й у часі.

Аналіз факторного навантаження, проведений за допомогою кореляційно-дисперсійного аналізу, дозволив ідентифікувати основні функціональні біотехнологічні стани гідробіоценозу АМА. Для пояснення біологічного змісту функціональних біотехнологічних станів були збудовані кількісно-логічні графі взаємозв'язку (кореляційні плеяди) для кожного з них [14, 15].

ФБТС₁ – це стан, який характеризується найбільшою таксономічною різноманітністю та найбільш складною структурою кореляційних взаємозв'язків між окремими елементами (родами) біотичної системи. Для кожного з елементів визначено факторне навантаження, а до додаткових особливостей ФБТС₁ слід віднести наявність елементів як з позитивними, так і з негативними показниками взаємозв'язку. Для ФБТС₁ характерна наявність помірних (64,0 %) і слабких (36,0 %) зв'язків. Цей стан відображає регуляцію біосистеми при нормальному функціонуванні АМА.

ФБТС₂ – стан, який відрізняється від ФБТС₁ значним спрощенням структури внутрішніх взаємозв'язків, а саме зменшенням кількості складових елементів і відповідно кореляційних взаємозв'язків між ними. Однак при цьому має місце якісна зміна взаємозв'язків: більша кількість сильних (43,0 %) при значно меншій кількості (14,0 %) взаємозв'язків середньої сили та наявності взаємозв'язків слабого рівня (43,0 %). Слід зазначити, що в даному випадку практично всі елементи гідробіоценозу взаємозв'язані – має місце урегульована система, що може свідчити про збільшення її стійкості відносно зовнішніх подразників. На наш погляд, ФБТС₂ відображає стан регуляції з реалізацією захис-

Таблиця 2. Характеристика функціональних біотехнологічних станів (ФБТС) гідробіоценозу активного мулу аеротенка

Біотехнологічний стан	Значущість фактора ситуацій	Кількість типів мікрофауни	Кількість родів мікрофауни	Кількість кореляційних взаємозв'язків	Кількість простих навантажень
ФБТС ₁	13	3	11	11	5
ФБТС ₂	8	3	7	7	5
ФБТС ₃	7	3	5	0	8
ФБТС ₄	6	2	5	5	12
ФБТС ₅	6	1	3	0	5

них механізмів шляхом залучення короткотермінового резерву, що характерно для стану стресу гідробіоценозу.

ФБТС₃ – стан, який характеризується повною відсутністю кореляційних взаємозв'язків між складовими гідробіоценозу при малій їх кількості, що дозволяє пояснити це функціонуванням регуляторних механізмів і перебудовою біоценозу АМА у випадках максимального альтернативного пошуку компенсаторних можливостей у разі несприятливих умов функціонування.

ФБТС₄ – стан, який характеризується мінімізацією кількості (до двох) взаємозв'язків при максимальній їх виразності (у 100 % сильний кореляційний взаємозв'язок) на тлі спрощення таксономічної різноманітності біосистеми АМА. Це дозволяє зробити висновок про реалізацію залишкових можливостей щодо врегулювання функціонального стану, спрямовану на стабілізацію системи.

ФБТС₅ – стан, який характеризується зменшенням різноманітності складу до одного типу організмів – інфузорії. Кількість елементів – найменша. Найбільший вплив на кількість інфузорій справляють зовнішні фактори функціонування АМА – концентрація забруднювачів і хімічних речовин стічної води на вході до аеротенка. Вказане дозволяє припустити, що ФБТС₅ відображає повну біотехнологічну виснаженість гідробіоценозу (повну деградацію) АМА.

Аналізуючи механізм процесу регуляції в біосистемі типу АМА, слід зазначити, що в нормальному стані та при відсутності несприятливого зовнішнього впливу АМА характеризується значною родовою різноманітністю та значною кількістю кореляційних взаємозв'язків між ними. Це забезпечує функціонування АМА в широкому діапазоні вхідних параметрів на аеротенк, що проявляється акомодативними особливостями біосистеми. Останнє, у свою чергу, дозволяє здійснювати управління механізмами функціонування та забезпечувати досягнення цільової функції біотехнології. У разі збільшення інтенсивності зовнішнього впливу в системі АМА формуються короткотермінові захисні реакції внаслідок зменшення кількості альтернативних варіантів регуляції та підсилення головних регуляторних зв'язків. При цьому зменшується параметрична чутливість і варіаційність параметрів функціонування біосистеми з одночасним зменшенням стійкості біоценозу АМА.

Подальше збільшення рівня впливу на АМА призводить до структурної перебудови біосистеми АМА і, як наслідок, до зникнення частки таксономічних одиниць і уникнення таким шляхом «екологічної ніші». У

цьому сенсі наявність ФБТС₃ можна пояснити тим, що у разі масової загибелі організмів виникають, зокрема, сприятливі умови для підвищення чисельності некрофагів, діяльність яких є передумовою для звільнення можливих екологічних ніш для подальшого їх заповнення. При деградації біосистеми АМА формується відмова регуляторних механізмів, що і відображає ФБТС₅. Із-за порушення усіх регуляторних механізмів зворотний перехід до процесу оновлення системи, навіть за умов відсутності пошкоджуючого впливу, здійснюється впродовж тривалого періоду.

Із наведеного можна зробити висновок, що кількісно-якісні зміни популяції мікрофауни АМА можна вважати об'єктивним критерієм ефективності біотехнології очищення, що пояснюється нестаціонарністю зовнішнього навантаження. Так, наприклад, наявність неонулу АФС 9-10 КМ у стічних водах при концентраціях до 50 мг/л не впливає на стан АМА, що свідчить про ефективність біотехнології очищення та нормальне функціонування гідробіоценозу: $R=0,56$; $J=0,92$ (ефективність 92 %). Подальше підвищення концентрації детергента призвело до активації біоценозу АМА (гранична концентрація 80 мг/л), а далі до деградації АМА та його загибелі. Так, починаючи з концентрації 250 мг/л показник надійності R становить лише 0,02 (ця концентрація детергента у стічних водах токсична для гідробіоценозу АМА, а значить на вході в аеротенк слід її зменшувати).

Аналіз показника якості біотехнології очищення дозволяє зробити висновок про неефективність (на даних очисних спорудах) біологічного очищення стічних вод від детергентів (неонулу АФС 9-10 КМ), оскільки при концентрації токсиканта 250 мг/л ефективність очищення складає 61 %, а при концентрації 500 мг/л та більше – 50–40 % (табл. 3). Аналогічне явище виявлено при оцінці впливу «Поліфос 72». Його гранична концентрація склала 200 мг/л, токсичний вплив на АМА проявлявся при концентрації 300 мг/л та більше ($R<0,1$), ефективність біологічного очищення також була низькою (менше 60 %).

У якості значущих показників для контролю оптимальних умов функціонування біотехнології очищення запропоновано показник якості (ентропії біоценозу), який визначає ефективність очищення, а також показник технологічної надійності функціонування біоценозу АМА. Слід зазначити, що незалежно від виду токсиканта показник надійності відображає функціональний біотехнологічний стан процесу очищення.

Таблиця 3. Залежність ефективності біотехнології від концентрації детергента у стічних водах (на прикладі неонулу АФС 9-10 КМ)

Род гідробіонтів АМА	Концентрація детергента, мг/л							
	0	50	100	150	200	250	500	1000
Arcella	61,0	42,1	18,6	–	–	–	–	–
Centropyxis	131,7	120,8	108,2	88,2	63,0	46,2	–	–
Diffugia	1219,5	794,2	538,5	372,3	226,1	138,5	–	–
Незаб. жгутикові	36,6	1933,6	3921,5	5081,3	6138,2	7692,3	1010,0	1136,3
Aspidisca	439,1	201,8	–	–	–	–	–	–
Litonotus	36,6	14,7	–	–	–	–	–	–
Colpidium	48,8	33,8	18,6	–	–	–	–	–
Vorticella	87,8	29,3	–	–	–	–	–	–
Podophrya	2,4	–	–	–	–	–	–	–
Tocophya	2,4	–	–	–	–	–	–	–
Philodina	9,7	–	–	–	–	–	–	–
Brachionus	17,0	12,6	9,8	5,2	–	–	–	–
Dicranophorus	7,3	–	–	–	–	–	–	–
Cathypnaluna	18,5	18,5	18,6	28,3	37,2	46,2	–	–
Загальна кількість родів	14	10	7	5	4	4	1	1
Загальна кількість організмів	2119,4	3202,4	4636,8	5575,3	6464,5	7923,2	1010,0	1136,3
Ентропія біоценозу	0,620	0,423	0,209	0,170	0,115	0,134	0,000	0,000
Технологічна надійність гідробіоценозу	1,000	0,56	0,155	0,105	0,058	0,02	0,000	0,000
Ефективність очищення, %	96	92	87	85	78	61	54	45

Висновки

1. Популяція гідробіонтів активного мулу аеротенка характеризується кількісно-якісною гетерогенністю, яка взаємозв'язана з біотехнологічним станом гідробіоценозу, зокрема ФБТС₁ відповідає нормальному біотехнологічному стану при відсутності несприятливого впливу на активний мул аеротенка; ФБТС₂ ідентифікує наявність короткотермінових захисних реакцій активного мулу аеротенка; ФБТС₃ відображає специфічну регуляцію біосистеми активного мулу аеротенка у разі технологічного (токсикологічного) перенавантаження; ФБТС₄ свідчить про реалізацію захисних механізмів біоценозу активного мулу аеротенка та є індикатором «мобілізації останніх резервів»; ФБТС₅ –

свідчення функціональної неспроможності та деградації активного мулу аеротенка.

2. Ефективність біологічного очищення стічних вод визначається концентрацією детергентів і кількісно-якісною гетерогенністю популяції гідробіонтів активного мулу аеротенка.

3. Запропонована біотехнологічна стратегія на очисних спорудах, яка базується на практичній реалізації концепції біологічного розкладання та удосконаленні біометричних і токсикологічних оцінок в оперативному контролі за біотехнологією очищення стічних вод, дозволяє забезпечити нормативні значення скиду завдяки науково-обґрунтованій оптимізації гетерогенності популяції гідробіонтів активного мулу аеротенка.

Список літератури

1. Голубовская Э.Н. Биологические основы очистки воды. М.: Высшая школа, 1978. 271 с.
2. Пат. на винахід 52696. Україна. Спосіб контролю стану активного мулу аеротенків споруд біологічного очищення стічних вод. Зайцева О.В., Шаповал Л.Г., Чернишов С.І. та ін.
3. Колабина М.М. Применение биологического метода для оценки работы очистных сооружений: Мат. по очистке вод консервной промышленности. М., 1990: 65–100.
4. Липеровская Е.С. Опыт применения гидробиологического метода для контроля за работой аэротенка. Бюл. МОИП, отд. биологии, 1962; 67, 6: 133–134.

5. *Липеровская Е.С.* Гидробиологические индикаторы состояния активного ила и их роль в биологической очистке сточных вод. Итоги науки и техники ВИНТИ АН СССР. Общая экология. Биоценология. Гидробиология. М., 1977; 4: 169–217.
6. *Мацковский В.И.* Экспериментально-методические исследования действия загрязнителей на гидробионты для разработки контроля качества водной среды. М.: МГУ, 1985. 167 с.
7. Методы биотестирования вод; Под ред. А.Н. Крайнюковой. Черноголовка, 1988. 127 с.
8. *Носов В.Н., Никитина О.Г., Максимов В.Н.* Некоторые особенности изменения биологической структуры активного ила. Биол. науки. М., 1981; 6: 84–87.
9. *Шаповал Л.Г.* Разработка нормативных значений предельно допустимых выбросов. Вестник Харьк. гос. политехн. ун-та «ХПИ» 2000; 128: 2–5.
10. *Шаповал Л.Г.* Исследование и выбор оптимальных технологических параметров очистки воды. Вестник Нац. техн. ун-та «ХПИ» 2001; 23: 44–49.
11. *Шаповал Л.Г., Жуков В.І., Ващук М.А.* Дослідження та розробка способу контролю функціонального стану активного мулу аэротенків споруд біологічного очищення стічних вод. Експерим. і клініч. медицина 2001; 4: 151–154.
12. *Шаповал Л.Г.* Исследование и выбор оптимальных технологических параметров очистки воды. Мат. VII Міжнар. наук.-техн. конф. «Екологія і здоров'я людини. Охорона водного та повітряного басейнів». Шолкіне, Крим, 2000; 3: 559–661.
13. *Циганенко А.Я., Шаповал Л.Г., Щербань Н.Г. и др.* Токсиколого-гигиеническая характеристика органических смесей на основе гликолей в связи с проблемой санитарной охраны водоемов. Белгород, 2001. 146 с.
14. Факторный анализ; Под ред. К. Иберла. М.: Статистика, 1980: 94–97.
15. Фауна аэротенков. Атлас; Под ред. Л.А. Крутиковой. Л.: Наука, 1984. 124 с.

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПОПУЛЯЦИИ ГИДРОБИОНТОВ АКТИВНОГО ИЛА АЭРОТЕНКОВ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОЧИСТКИ СТОЧНЫХ ВОД

Л.Г. Шаповал

Приведены результаты исследования популяции гидробионтов активного ила аэротенков очистных сооружений. На основе статистического анализа и изучения факторно-следственных взаимосвязей выявлены основные функциональные биотехнологические состояния популяции гидробионтов активного ила, что проявляется родовой гетерогенностью популяции, которая зависит от уровня токсичности сточных вод. С позиций модельной термодинамической системы определено, что родовая гетерогенность популяции является критерием технологической надежности и эффективности биотехнологии очистки сточных вод от детергентов.

Ключевые слова: популяция, гидробионты, биотехнология, детергенты.

BIOTECHNICAL CONDITIONS OF HYDROBIONTS POPULATION OF AERATION TANKS' ACTIVE SLUDGE AS THE NECESSARY CONDITIONS FOR EFFECTIVE BIOLOGICAL PURIFICATION SEWAGE WATER

L.G. Sharoval

Investigation results of hydrobionts populations of aeration tanks' active sludge on the disposal works are considered. Main functional biotechnical conditions of hydrobionts populations of active sludge are shown on the basis of statistic analysis and factor-inherited connections. Genus heterogeneity of population depends on the level of toxicity of sewage water. According to the model thermodynamic system is determined, that genus heterogeneity of population is the criterion of technological reliability and efficiency of biotechnology of sewage water purification from detergents.

Key words: population, hydrobionts, biotechnology, detergents.

Поступила 19.04.04

УРОВЕНЬ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ИММУНОГЛОБУЛИНА E У РАБОТАЮЩИХ В АЛЛЕРГООПАСНЫХ ПРОИЗВОДСТВАХ

О.Н. Чернышева

ГП Харьковский НИИ гигиены труда и профзаболеваний

Обследовано более 500 работающих в аллергоопасных условиях труда двух кожевенных предприятий (РКП), двух химико-фармацевтических заводов (РХФ), работников аптек (РА), а также 91 больной с аллергопатологией (бронхиальная астма, хронический бронхит в сочетании с бронхиальной астмой). У работающих уровень IgE достигал высоких значений, а величины ниже нормы (менее 20 МЕ) регистрировались только в 1,7 % случаев. У больных сниженные значения встречались в 10 раз чаще (у 17 %), тогда как по уровню повышенных значений они занимали одно из последних мест. Высокое содержание IgE у работающих позволяло повысить адаптационные возможности иммунного ответа, корректируя показатели клеточного и гуморального звена (1-й тип ответа – у РКП и РА) или только гуморального (2-й тип – у РХФ). Уровень IgE в крови не определяет состояние патологии, напротив, ему присущи свойства адаптогена и широкие возможности в физиологических пределах.

Ключевые слова: иммуноглобулин E, аллергены, адаптогенные свойства, тип иммунного ответа.

Имуноглобулин класса E (IgE) значительно отличается от иммуноглобулинов основных классов как по структуре, так и по функции [1]. До настоящего времени считалось, что высокие его уровни ассоциированы с повышенной частотой реагирования на аллергены и с возникновением аллергических заболеваний [2, 3]. Наряду с этим появляется все больше работ, в которых указывается, что высокий уровень IgE может быть и не связан с наличием таких заболеваний [1, 2, 4] и только в части случаев уровень IgE зависит от клинических признаков атопически измененной реактивности [4]. Таким образом, проблема значимости IgE у лиц, не имеющих в анамнезе аллергических заболеваний, остается не раскрытой. Для ее решения важно обследовать работающих на аллергоопасных производствах, когда в их крови зачастую регистрируются повышенные уровни IgE, в то время как у довольно значительной части из них в анамнезе не имеется аллергических заболеваний.

Целью настоящего исследования было проведение анализа данных уровня IgE у работающих на аллергоопасных производствах, различающихся по характеру воздействующих на них аллергенов, сопоставить их с таковыми у больных аллергическими заболеваниями профессионального генеза и выяснить, не сдвигаются ли при этом показатели иммунного статуса в сторону атопически измененной реактивности.

Материал и методы. Обследовано более 500 работающих в аллергоопасных услови-

ях труда на двух заводах химико-фармацевтической промышленности (фармацевтическая фирма «Здоровье» и НИИХТЛС – РХФ), двух кожевенных заводах (харьковский «Большевик» и вознесенское кожобъединение «ВозКО» – РКП); аптечные работники г. Харькова (РА), а также 91 больной клиники с установленным диагнозом профессиональных заболеваний с аллергическим компонентом (бронхиальная астма, хронический бронхит в сочетании с бронхиальной астмой). Группу контроля составили 52 человека, не имевших контакта с аллергенами. С целью выявления определенных параллелей между степенью аллергизации организма и характером сдвигов показателей иммунного статуса всех работающих и больных разбили на три группы в зависимости от содержания IgE: 1-я группа – уровень IgE ниже нормы (менее 20 МЕ), 2-я – в пределах нормы (21–100 МЕ) и 3-я – выше нормы (более 100 МЕ).

Популяции лимфоцитов (Т, В, D, 0) и субпопуляции Т-лимфоцитов идентифицировали по методам, описанным ранее [5]. Показатели состояния гуморального звена включали содержание иммуноглобулинов классов А, М, G, E, (иммуноферментный анализ), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), активность системы комплемента.

Результаты исследований. Обследование работающих позволило установить, что уровень общего IgE у них в большей части превышал 100 МЕ и зачастую достигал очень высоких значений (до нескольких тысяч).

Результаты анализа содержания IgE у работающих и больных с аллергопатологией представлены в табл. 1.

Следует отметить, что уровень IgE по каждой из градаций выше у работающих, нежели у больных. Представляется вероятным, что IgE стремится занять более высокие позиции при постоянном и длительном контакте с веществами-аллергенами. Подтверждает такое предположение количество работающих, у которых обнаружены повышенные титры IgE. Как следует из табл. 1, лидирует в этом отношении кожевенный завод «Большевик», где почти 90 % работающих имеют высокие и очень высокие уровни IgE. Затем идут работники аптек и близки к ним работающие «ВозКО». На последнем месте – работающие на фирме «Здоровье». Объединяет все контингенты работающих отсутствие или очень малое количество лиц с низким уровнем IgE (табл. 1, 1-я группа). Это позволяет заключить, что для всех работающих в аллергоопасных условиях труда характерен «сдвиг вправо», то есть в сторону более высоких величин IgE.

Говоря о возможных последствиях синтеза высоких уровней IgE у работающих, прежде всего следует проанализировать, насколько значимо это сказывается на динамике показателей иммунного статуса. Проведенный анализ показал, что повышенные уровни IgE у работающих позволяют повысить адаптационные возможности иммунного ответа. При этом у работающих на «Большевике», в «ВозКО» и у аптечных работников (РКП и АР) выявлен более широкий спектр сдвигов, включающих как показатели клеточного, так и гуморального звена иммунитета, тогда как у РХФ изменения не столь обширны. В частности, как следует из табл. 2, у работающих на «Большевике» на фоне роста уровня IgE достоверно повышается в крови содержание лейкоцитов и наблюдается тенденция к повышению лимфоцитов, уровень которых и так выше, чем в контроле, уже во 2-й группе, то есть при невысоких концентрациях IgE.

Выявлено увеличение общего пула Т-лимфоцитов, происходящее на фоне повышения как хелперной (Т-ранние), так и су-

Таблица 1. Уровень общего IgE и количество лиц (%), составивших группы с пониженным, нормальным и повышенным его содержанием у работающих и больных с аллергопатологией

Группа обследуемых	Уровень IgE в крови ($X \pm Sx$)		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Работающие в аллергоопасных условиях труда			
Кожзавод «Большевик» (n=90)	16,4±1,43* (1,7)	67,9±10,1* (12,1)	583,4±100,0* (87,9)
Аптеки (n=69)		73,6±3,5* (28,0)	321,9±58,0 (70,3)
Кожобъединение «ВозКО» (n=90)		49,3±4,2 (34,4)	534,3±146,5 (62,2)
Фармфирма «Здоровье» (n=152)		51,1±2,5* (47,9)	1116,2±205,3* (50,0)
Больные аллергическими заболеваниями (n=91)	12,9±0,7 (17,0)	40,2±2,4 (39,8)	353,4±40,3 (43,2)

* Сдвиг достоверен относительно группы больных.

В отличие от работающих, больные с высокими уровнями IgE занимают одно из последних мест (табл. 1). И, напротив, у них появляется довольно объемная группа (17 %), для которой характерно содержание IgE, не достигающее границ нормы. Причем часто это больные, характеризующиеся довольно тяжелой степенью аллергопатологии. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что при аллергических заболеваниях не синтезируются столь большие количества IgE, которые характерны для большинства работающих. Второй вариант, более вероятный, что IgE в большей мере, чем у здоровых, уходит в ткани, поскольку у больных ослаблена прочность тканевых барьеров.

прессорной субпопуляций (Т-восстановленные). Однако и в том, и другом случае их численность не превышает уровень контрольных значений, несмотря на то, что величина соотношения хелперы/супрессоры (ИРИ) повышается. Обращает внимание значительное увеличение числа молодых форм – стабильных Т-лимфоцитов. Наряду с Т-системой иммунитета имеет место повышение и показателей В-системы, причем особой перегрузки в этом случае не просматривается. Уровень В-лимфоцитов достоверно снижается. Несмотря на то, что синтезируются большие количества IgE, процесс идет не за счет снижения содержания основных классов иммуноглобулинов (А, М, G), которое также несколько повышается в каждом случае. Это

Таблица 2. Показатели иммунного статуса у работающих кожевенного завода «Большевик» в зависимости от уровня общего IgE ($X \pm Sx$)

Показатель	Контрольная группа (n=52)	Группы работающих по уровню IgE в крови		
		2-я (n=8)	3-я (n=58)	% сдвига
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл./л	5,80 \pm 0,20	5,28 \pm 0,41	6,23 \pm 0,22*	+18,0
Лимфоциты, абс.	1,82 \pm 0,08	2,40 \pm 0,22	2,66 \pm 0,09	
Т-лимфоциты:				
%	65,4 \pm 0,8	50,13 \pm 3,94	58,51 \pm 1,66*	+16,7
абс.	1,62 \pm 0,12	1,57 \pm 0,22	1,62 \pm 0,09	
Т-ранние:				
%	39,9 \pm 0,5	34,44 \pm 4,38	36,04 \pm 1,44	
абс.	0,91 \pm 0,10	0,75 \pm 0,10	1,01 \pm 0,05*	+34,7
Т-восст.:				
%	36,1 \pm 1,1	29,50 \pm 2,35	31,81 \pm 1,18	
абс.	1,02 \pm 0,04	0,69 \pm 0,08	0,88 \pm 0,05*	+27,5
Т-ран./Т-восст.-ИРИ	1,05 \pm 0,01	1,17 \pm 0,12	1,21 \pm 0,06	
Стаб. Т-лимфоциты:				
%	8,90 \pm 0,75	16,81 \pm 3,27	23,91 \pm 2,30*	+42,2
абс.	0,15 \pm 0,01	0,36 \pm 0,09	0,65 \pm 0,06*	+80,6
В-лимфоциты:				
%	7,40 \pm 0,38	11,50 \pm 1,20	10,34 \pm 0,46	
абс.	0,24 \pm 0,03	0,34 \pm 0,05	0,25 \pm 0,01	-26,5
Д-лимфоциты:				
%		1,31 \pm 0,32	1,21 \pm 0,10	
абс.	0,07 \pm 0,01	0,03 \pm 0,01	0,03 \pm 0,00	
IgA, г/л	2,54 \pm 0,23	2,82 \pm 0,24	3,07 \pm 0,11	
IgM, г/л	1,41 \pm 0,12	1,33 \pm 0,19	1,36 \pm 0,07	
IgG, г/л	14,10 \pm 0,35	14,41 \pm 1,77	14,82 \pm 0,73	
ЦИК, усл. ед.	75,30 \pm 3,70	99,63 \pm 20,71	137,76 \pm 10,56	+38,3
Комплемент, титр	25,0 \pm 1,5	14,25 \pm 4,13	20,81 \pm 1,46	+46,0

* Сдвиг достоверен между 2-й группой и контролем или между 2-й и 3-й группами.

один из аргументов в пользу отсутствия аллергической настроенности организма. Кроме того, повышение уровня иммунных комплексов свидетельствует об активном процессе их формирования и лучшем очищении организма от веществ чужеродной природы. А столь значительное повышение активности системы комплемента, принимающей участие как в формировании иммунного комплекса, так и усилении фагоцитарных функций лейкоцитов, еще раз убеждает в этом.

У работников фирмы «Здоровье» в В-клеточном звене, как следует из табл. 3, наблюдаются в основном те же закономерности, что и у работающих в кожевенном производстве.

Уровень В-лимфоцитов в 3-й группе не выше, чем во 2-й, то есть при нормальных значениях IgE. В то же время наблюдается достоверное повышение содержания в крови IgM и IgG. Активность системы комплемен-

та, хотя незначительно, но также повышается. Не выявлено только увеличения в крови уровня ИК. Однако наиболее значимым отличием в сравнении с РКП является отсутствие в целом каких-либо сдвигов в Т-клеточном звене иммунного статуса. Следует отметить, что по состоянию здоровья из всех обследованных работники фирмы «Здоровье» являются наиболее благополучными.

Обсуждение результатов. Полученные результаты позволяют говорить о различных моделях реагирования на алергоопасную обстановку в зависимости от характера антигена и спектра других воздействующих на организм факторов. Их можно определить как 1-й и 2-й тип ответа организма, однако в любом случае наблюдается стимуляция каких-либо звеньев иммунного ответа при отсутствии характерных черт атопически измененной реактивности. Из этого следует,

Таблица 3. Показатели иммунного статуса у работников фирмы «Здоровье» в зависимости от уровня общего IgE

Показатель	Группы работающих по уровню IgE в крови ($X \pm Sx$)		
	2-я (n=71)	3-я (n=74)	% сдвига
В-лимфоциты:			
%	10,80±0,34	10,88±0,38	
абс.	0,20±0,01	0,21±0,02	
IgA, г/л	3,83±0,29	4,21±0,19	+9,9
IgM, г/л	1,77±0,12	2,17±0,20*	+22,6
IgG, г/л	15,60±1,03	17,70±1,04*	+13,3
ЦИК, усл. ед.	65,00±4,52	63,50±3,74	
Комплемент, титр	1:48,50±2,71	1:55,50±3,35*	+14,3

что IgE является, очевидно, адаптогеном, иммуномодулятором и способствует переходу иммунной системы в более активное состояние. Убедительность выводов об адаптогенных свойствах IgE подтверждается, во-первых, тем, что его концентрация в крови в отличие от основных классов иммуноглобулинов способна значительно (на 2–3 порядка) повышаться без признаков патологии. На это могут указывать и особенности структуры IgE – его цитофильность, наличие в составе лектиновых группировок. По мнению [1, 6], с помощью IgE в ответ организма подключаются клетки воспаления, которые наделяются свойствами иммунокомпетентности. Следует также учесть, что одним из наиболее эффективных методов лечения аллергических заболеваний считается специфическая иммунотерапия (СИТ) [7], когда проводится нагрузка достаточно высокими дозами аллергенов, что позволяет вернуть организм на уровень физиологического иммунного ответа.

Поскольку IgE – главная составляющая патогенеза аллергопатологии, то значительное напряжение систем синтеза этого иммуноглобулина, в том числе и у работающих, может перейти в область патологических реакций. Это тем более вероятно, что физиологические пределы уровня IgE практически лежат в области патологии и, очевидно, именно этим определяется отсутствие пропорциональности между его величиной и степенью тяжести заболевания.

Вероятность склонности организма к аллергопатологии, по мнению [2], значительно повышается при наличии неспецифических факторов, среди которых в настоящее время

значительное внимание уделяется тканевым факторам, их подверженности изменениям при неблагоприятной обстановке окружающей среды [8]. Очевидно, данный вариант реализуется у контингента аллергоопасных профессий, где практически отсутствуют лица с выраженной склонностью к атопии [9], а патология отдельных органов и систем усугубляется по мере увеличения длительности стажа работы. Именно такой подход позволяет не только объективно проследить механизмы развития, но и разработать методы ранней диагностики и профилактики аллергопатологии у работающих [10].

Выводы

1. У работающих в аллергоопасных условиях труда регистрируются высокие величины содержания IgE в сыворотке крови, зачастую без признаков аллергически измененной реактивности по показателям иммунного статуса.

2. Повышенные уровни IgE позволяют повысить адаптационные возможности иммунного ответа. При этом наблюдаются два типа реагирования, когда коррекции подвержены показатели клеточного и гуморального – 1-й тип, или только гуморального звена – 2-й тип.

3. Широкий спектр сдвигов, характерный для иммунного статуса при высоких уровнях IgE без признаков патологии, позволяет заключить, что этому иммуноглобулину присущи физиологические функции в организме. Очевидно, в условиях длительной аллергенной нагрузки и при отсутствии склонности организма к атопии он может играть роль адаптогена.

Список литературы

1. Гуцин Н.С. Физиология иммуноглобулина Е. Аллергол. и иммунол. 2000; 1, 1: 76–87.
2. Пыцкий В.И. Атопия и группа атопических заболеваний, 1. Общие представления (лекции). Тер. архив 2000; 10: 31–36.

3. Magnan A., Mely L., Romanet S. et al. Bases fondamentales de l'allergie. L. chir. cervico-fac. et audiophonol. 1999; 34, 5: 185–190.

4. Прилуцкий А.С., Майлян Е.А., Прилуцкая О.А. и др. Содержание иммуноглобулина Е у здоровых лиц с различным аллергологическим анамнезом, а также у больных с аллергопатологией. Иммунол. та алергол. 2002; 2: 29–31.

5. Чернышева О.Н., Завгородний И.В., Морозова С.И. Зависимость степени нарушений гомеостаза от характера иммунного ответа организма (гипер-, гипо-, нормергия) на воздействие неблагоприятных факторов кожаного производства. Эксперим. и клин. медицина 2003; 3–4: 186–190.

6. Mecheri S. New insights into the immunoregulatory functions of mast cell. Rev. fr. allergol. et immunol. clin. 2002; 42, 1: 6–10.

7. Новиков Д.К., Выхристенко Л.Р. Современные методы специфической иммунотерапии аллергических заболеваний. Аллергол. и иммунол. 2003; 4, 2: 37–50.

8. Holgate S.T., Davies D.M., Puddicombe S. et al. Tissue specific genes in the origins and progression of asthma. XVII World Asthma Congress 2003; 4, 1: 5–12.

9. Rihs H-P., Barbalho-Krolls T., Huber H. et al. Kete Anzeichen fur den EinfluB von HLA-Klasse-II-Allelen mit in Zusammenhang mit Isozyanat-Asthma. Atemwegs-und Lungenkrankh. 1998; 24, 8: 354–356.

10. Держпатент України 63117 А. Спосіб діагностики схильності до алергозів і важкості їх перебігу. О.М. Чернишова, Б.І. Каруна, А.І. Лисенко та ін. Опубл. 15.01.04, Бюл. № 1.

РІВЕНЬ ФІЗІОЛОГІЧНИХ ФУНКЦІЙ ІМУНОГЛОБУЛІНУ Е У ПРАЦЮЮЧИХ У АЛЕРГОНЕБЕЗПЕЧНИХ ВИРОБНИЦТВАХ

О.Н. Чернышова

Обстежено більш 500 працюючих у алергонезбезпечних умовах праці на двох шкіряних підприємств (РШП), двох хіміко-фармацевтичних заводах (РХФ), працівників аптек (РА), а також 91 хворого (бронхіальна астма, хронічний бронхіт у сполученні з бронхіальною астмою). У працюючих рівень IgE досягав високих значень, величини нижче норми (менш 20 МЕ) реєструвалися тільки у 1,7 % випадків. У хворих знижені значення зустрічалися в 10 разів частіше (у 17 %), тоді як за рівнем підвищених значень вони займали одне з останніх місць. Високий вміст IgE у працюючих дозволяв підвищити адаптаційні можливості імунної відповіді, коригуючи як показники клітинного, так і гуморального імунітету (1-й тип відповіді – у РШП і РА), чи тільки гуморального (2-й тип – у РХФ). Рівень IgE у крові не визначає стан патології, навпроти, йому притаманні властивості адаптогену і широкі можливості у фізіологічних межах.

Ключові слова: імуноглобулін Е, алергени, адаптогенні властивості, тип імунної відповіді.

LEVEL OF PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS IMMUNOGLOBULINE E FOR PERSONS WORKING AT ALLERGY-DANGEROUS MANUFACTURES

О.Н. Chernysheva

More than 500 persons working at allergydangerous manufactures – 2 tanning (WTI), 2 chemico-pharmaceutical factories (WCPH), workers of drugstores (WD), and also 91 patients with allergic pathology (a bronchial asthma, a chronic bronchitis in a combination with bronchial asthma). The IgE level of working persons achieved high values, but in 1,7 % cases the norm below values (less than 20 ME) were registered. The patients had the reduced level of IgE in 10 times more often (at 17 %), whereas as for increased level it was on one of last places. High contents of IgE working persons allowed to increase adaptable opportunities of the immune answer, which correcting cellular and humoral immunity parameters (the 1-st type of the answer – for WTI and WD), or only humoral (2-nd type – for WCPH). The blood IgE level does not determine the pathology state, but, on the contrary, it has the adaptogene properties and wide opportunities in physiological borders.

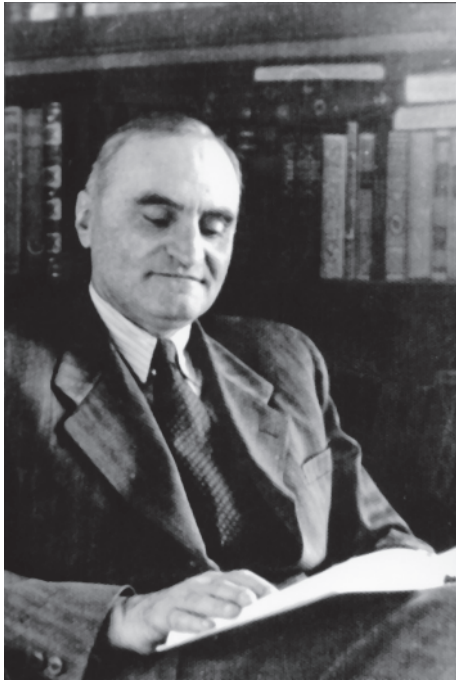
Key words: immunoglobuline E, allergens, adaptogene properties, type of immune answer.

Поступила 19.12.03

ДАНИИЛ ЕВСЕЕВИЧ АЛЬПЕРН. К 110-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

Р.У. Липиц

Харьковский государственный медицинский университет



15 декабря 2004 года исполняется 110 лет со дня рождения член-корреспондента АН УССР, заслуженного деятеля науки, доктора медицинских наук, профессора Даниила Евсеевича Альперна – ученого с мировой известностью, крупнейшего теоретика медицины, создателя ряда направлений патологии, успешно разрабатываемых в настоящее время.

Д.Е. Альперн родился в Харькове. В 1913 году после окончания с золотой медалью гимназии поступил на медицинский факультет Харьковского университета. Свою научную деятельность начал, еще будучи студентом, при кафедре общей патологии под руководством выдающегося патолога, ученика В.В. Пашутина, одного из основоположников отечественной эндокринологии профессора А.В. Репрева. На 5-м курсе за научный труд «Изменения морфологического состава крови при гиперфункции мозгового придатка» был удостоен Советом университета золотой медали. По окончании медицинского факультета в 1917 году был оставлен стипендиатом при кафедре общей патологии Харьковского университета для подготовки к профессорскому званию. В 1921 году защитил диссертацию на тему «Материалы к физиологии и патологии мозгового придатка». С 1920 по 1929 год он занимал последовательно должности прозектора,

старшего ассистента и приват-доцента кафедры. В эти годы неоднократно был командирован на продолжительный срок в зарубежные лаборатории и работал в Институте патологии (Берлин), Институте физиологии у профессора Гебера (Киль), в Институте биохимии у профессора Косселя (Гейдельберг), а также в лабораториях и клиниках внутренних болезней Киля и Вены. В этот ранний период научной деятельности он занимался исследованиями в области экспериментальной эндокринологии, а также патологии обмена веществ при голодании.

В 1929 году Д.Е. Альперн был избран профессором, заведующим кафедрой патологической физиологии Харьковского медицинского института, которой блестяще руководил почти 40 лет, до конца своей жизни (умер 24 августа 1968 г.). Талантливый экспериментатор и выдающийся ученый, он руководил одновременно отделами патофизиологии Украинского психоневрологического института (с 1923 г.) и Украинского института экспериментальной медицины (1934–1941 гг.).

В годы Отечественной войны, находясь в эвакуации в составе института в Чкалове (Оренбурге), выполнил в лаборатории и госпиталях значительные исследования по вопросам раневого процесса, проблемам шока и трофических язв, имеющие не только теоретическое, но и практическое значение для хирургии и терапии военного времени.

Д.Е. Альперн – крупнейший ученый, один из ведущих патофизиологов, основоположников советской патофизиологии, труды которого сыграли большую роль в развитии теоретической медицины. Широкую известность приобрели его выдающиеся исследования по патологии вегетативной нервной системы, обмену веществ, воспалению, аллергии и ревматизму. Им обосновано нейрогуморальное направление в понимании реактивности и патогенеза ряда патологических процессов. Глубокая разработка теоретических проблем имела большое значение для решения ряда вопросов диагностики и терапии в клинике внутренних болезней, невропатологии и психиатрии.

Значительное место в научной деятельности Д.Е. Альперна занимают исследования функций эндокринных желез, в частности роли гипофиза в реактивности организма, обмене веществ, кровообращении, морфологии крови. Особенно углубленно изучается роль гипофиза в аллергических реакциях, а также в патогенезе воспаления. Большое число работ посвящено исследованиям химической и физико-химической основы функций вегетативной нервной системы. Установлено регуляторное воздействие вегетативной нервной системы на тканевую обмен, вскрыты некоторые механизмы трофической функции нервной системы. Д.Е. Альперн приходит к важному выводу, что симпатическая нервная система влияет на трофику ткани – регулирует проницаемость клеток по отношению к различным коллоидным и кристаллоидным веществам.

Дальнейшее развитие исследований о влиянии нервной системы на химизм тканей привело к углубленному изучению химических факторов нервного возбуждения в патологии. Учеными созданы новые представления о химической ауторегуляции в деятельности нервной системы, механизмах противорегуляции. Получены новые экспериментальные данные о роли медиаторов в рефлекторной деятельности, значении их в передаче нервного импульса в центральных синапсах, в патогенезе различных заболеваний нервной системы, вегетативных асимметрий, эпилепсии Джексона, маниакально-депрессивного психоза, болезни Паркинсона, некоторых заболеваний внутренних органов, связанных с нарушением функций вегетативной нервной системы. Особенно детально изучению была подвергнута с этой точки зрения язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Впервые обнаружен в крови больных ацетилхолин и установлено значение холинергических реакций в оценке состояния язвенного больного, в дифференциальной диагностике между язвой и раком желудка. Обширные экспериментальные и клинико-физиологические исследования холинергических процессов при разнообразных нарушениях функций нервной системы, в патогенезе ряда заболеваний центральной и периферической нервной системы, воспаления, трофических и аллергических расстройств, язвенной болезни позволили Д.Е. Альперну обосновать концепцию нейрогуморальных расстройств: состояния нейрогуморальной компенсации, субкомпенсации и декомпенсации. Раскрытие роли холинергических процессов в патогенезе трофических язв и длительно незаживающих ран, а также при Джексоновской эпилепсии побудило применить ацетилхолин и эзерин в экспериментально-терапевтических целях с положительным результатом.

Изучение нарушений регуляции обмена и значения эндокринной и вегетативной нервной системы в патологических процессах привело к широкой разработке проблемы реактивности организма в эксперименте и клинике. Существенный вклад внесен в изучение аллергии, физиологических регуляторных механизмов аллергических реакций. Детально изучены изменения обмена веществ при различных аллергических реакциях. Показано важное значение нарушений углеводного обмена, роль в них лейкоцитов, получены новые данные о патохимии очага аллергического воспаления. Выявлена роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в патогенезе аллергии и воспаления. Еще в 1923 году Д.Е. Альперн установил, что экстракты гипофиза вызывают эозинопению. Еще до открытия АКТГ, до работ Селье, им установлено десенсибилизирующее и противовоспалительное действие одного из экстрактов гипофиза, в дальнейшем объясненное адренокортикотропной активностью. Предложенный в 1935 году препарат гипофиза с успехом применялся в клинике при бронхиальной астме, сенной лихорадке, фликтенулезном заболевании глаз, ревматизме и др. Изучена секреторная деятельность супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса, выяснена патогенетическая роль коры надпочечников. Показано также значение хронической сенсibilизации организма в расстройствах кровообращения, в частности в патогенезе некоторых форм гипертензии. Значительные исследования посвящены обоснованию аллергической природы ревматизма. В 1935 г. ученого избирают почетным членом Антиревматической лиги Аргентины.

Особое место в научной деятельности Д.Е. Альперна и его школы занимают исследования воспаления. В широком плане проводившиеся с 1922 года исследования трофической функции нервной системы и ее участия в расстройствах обмена веществ при воспалении, исследования роли электролитных сдвигов в развитии воспаления, их связь с нарушением функций симпатической нервной регуляции расширили представления о физико-химической сущности воспаления на самых первых этапах его развития.

Результаты, полученные при изучении последствий выключения и особенно раздражения нервов поврежденной ткани, а также нарушения функций различных образований ЦНС, позволили сделать вывод о важном значении трофических рефлексов в механизме возникновения воспалительной реакции, что было также подтверждено в клинике при изучении течения воспаления при разнообразных расстройствах нервной деятельности: вегетативных асимметриях, гемиплегии, паркинсонизме, вегетативных нарушениях при маниакально-депрессивном психозе и шизофрении.

Особое значение для раскрытия физиологической сущности воспаления имели также приоритетные исследования эндогенных факторов воспаления. Так, впервые была установлена медиаторная роль ацетилхолина и значение взаимоотношения ацетилхолина и холинэстеразы, симпатина и норадреналина, а позднее дериватов нуклеинового обмена – адениннуклеотидов и нуклеозидов, выяснена их роль в основных воспалительных явлениях; расстройствах микроциркуляции, повышении сосудистой проницаемости, хемотаксисе, эмиграции лейкоцитов, фагоцитозе. Впервые в 1963 году установлен факт взаимодействия медиаторов в патогенезе воспаления. Выяснена также связь между гормональной регуляцией воспалительного очага и медиаторами воспаления. Значение адениннуклеотидов в стимуляции защитных реакций при воспалении позволило с успехом применить их в терапии некоторых воспалительных процессов, преимущественно туберкулезного происхождения. В исследованиях, выполненных совместно с офтальмологическим институтом им. Гиршмана (Д.Е. Альперн, И.И. Меркулов, Р.У. Липшиц, З.Т. Зильберман), и в клинике туберкулезного института (Р.Н. Пинская, Р.У. Липшиц) показана эффективность терапевтического действия препарата, содержащего адениннуклеотиды, при туберкулезном воспалении и некоторых других воспалительных заболеваниях глаза, а также у больных туберкулезным полисерозитом.

Многочисленными исследованиями воспаления в эксперименте и клинике внесен существенный вклад в общую патологию воспаления. Эти исследования позволили обосновать значение в патогенезе воспаления биохимической альтерации ткани, создали физиологические основы понимания патогенеза воспаления и дали возможность глубже оценить воспаление не только как местную, но и общую реакцию организма.

Д.Е. Альперн является автором более 200 научных работ, опубликованных в нашей стране и за границей. Среди них ряд монографий, в частности «Учение о лихорадке» (1926), «Вегетативная нервная система и обмен веществ» (1931), «Ревматизм в свете эксперимента» (1934), «Вегетативная нервная система и тканевой обмен» (1935), «Проблемы аллергической реактивности» (1936), «Химические факторы нервного возбуждения в организме человека» (1944). В 1959 году выходит в свет знаменитая монография «Воспаление» (Вопросы патогенеза), в 1963 году – «Холинергические процессы в патологии». Эти монографии получили широкую известность у нас и за рубежом, стали по многим вопросам настольными книгами. Д.Е. Альперном опубликован ряд монотематических сборников научных работ: «Вегетативная нервная система и внутренняя секреция» (I и II части, 1924, 1926), «Проблемы ревматизма» (1934), «Гиперергия» (1936), «Гиперергические реакции» (1938), «Аллергия и десенсибилизация» (1940), «Гуморальная ауторегуляция в деятельности вегетативной нервной системы» (1945), «Гуморальные факторы реактивности нервной системы» (1949). Напечатано более 20 обзоров по вегетативной нервной системе, диэнцефалогипофизарной системе, трофической функции нервной системы, воспалению, основным направлениям изучения аллергии, нейрогуморальной регуляции в организме и др.

Д.Е. Альперн создал большую школу патофизиологов. Под его руководством выполнено 12 докторских и 40 кандидатских диссертаций. Многие ученики Д.Е. Альперна возглавили кафедры (Л.М. Туткевич, Н.Н. Транквилитати, Э.Н. Бергер, П.Т. Белозоров, Р.У. Липшиц) и отделы патофизиологии научно-исследовательских институтов в Курске, Донецке, Тернополе, Благоевченске, Харькове, Москве, Тбилиси и других городах. Врачи-клиницисты, выполнявшие диссертации под руководством Д.Е. Альперна, стали заведующими кафедрами в Перми, Ставрополе, Челябинске, Ленинграде, Тбилиси.

Д.Е. Альперн был не только крупным ученым, но и исключительно талантливым педагогом, блестящим лектором. Он внес неоценимый вклад в становление патофизиологии как учебной дисциплины в медицинских институтах. В 1938 году он издает новый учебник патофизиологии, который впервые у нас содержал курс не только общей, но и частной патофизиологии. Учебник выдержал 6 изданий (последнее в 1965 г.) на русском языке, в 1949. издан на украинском языке, получил широкое распространение в странах Восточной Европы, в Китае и странах Латинской Америки: переиздан на пяти иностранных языках – немецком, английском, болгарском, румынском, китайском; в 1965 г. был удостоен Почетного диплома МЗ СССР. Д.Е. Альперн был организатором и многолетним председателем студенческого научного общества в институте. Он всегда был полон творческой энергии. Его блестящие лекции, доклады, раскрывающие широкие перспективы в науке, роль экспериментальной патологии в решении кардинальных проблем клиники, всегда пользовались большой любовью слушателей и отличались глубиной анализа и синтеза, логикой, культурой изложения. Многие врачи, научные работники различного профиля сохранили на всю жизнь добрую память и благодарность талантливому учителю.

Д.Е. Альперн был бессменным и активным участником всесоюзных и республиканских съездов, международных конгрессов и симпозиумов.

Многогранную научную и педагогическую деятельность он сочетал с общественной работой. В разное время Д.Е. Альперн состоял членом Харьковского городского совета, Генеральным секретарем Украинского отдела ВАРНИТСО. С 1923 года неоднократно избирался председателем Харьковского общества патологов, членом президиума и членом правления Харьковского медицинского общества, членом правления Всесоюзного и заместителем председателя Украинского научного общества патофизиологов, членом Ученого совета Минздрава СССР, членом редколлегии журналов «Патологическая физиология и экспериментальная терапия», «Архив патологии», «Врачебное дело», «Фізіологічний журнал», членом редакционного совета Большой медицинской энциклопедии, первой многотомной Украинской советской энциклопедии. В 1938 году был избран почетным членом Международной антиматематической лиги, в 1939 году – член-корреспондент АН УССР, в 1947 году удостоен почетного звания заслуженного деятеля науки УССР. За плодотворную научную педагогическую и общественную деятельность награжден многими почетными грамотами, ему присуждены две республиканские премии Наркомпроса УССР. Награжден медалями «За победу над Германией», «За доблестный труд в Отечественной войне», «20 лет Победы над Германией».

Д.Е. Альперн – яркий образец ученого, глубоко преданного науке, вся его жизнь служит примером самоотверженного труда на благо науки. Выше всего он ставил научную истину, достоверность научных фактов, их объективную оценку. Даниил Евсеевич особенно чутко, заботливо и вместе с тем требовательно относился к молодым ученым, способствуя их профессиональному, научному и культурному росту.

Д.Е. Альперн обладал исключительным даром предвидения, был на редкость талантливым и оригинальным ученым, соединившим в себе блестящую интуицию, острую наблюдательность, конкретность и способность к объективному, истинно научному анализу патолога-теоретика с мастерством экспериментатора, исследователя. Он был человеком исключительной чести и порядочности, безупречной нравственности, скромности, глубоко приверженным идеалам гуманизма. Честность, большая внутренняя культура, благородство души, принципиальность завоевали ему уважение и любовь.

Время, прошедшее после смерти Даниила Евсеевича, особенно ярко высветило его место в истории медицинской науки.

СЛОВО ОБ УЧИТЕЛЕ. 110 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ВАСИЛИЯ СТЕПАНОВИЧА ДЕРКАЧА



21 декабря 2004 года исполняется 110-я годовщина со дня рождения член-корреспондента АМН СССР, заслуженного деятеля науки УССР, доктора медицинских наук, профессора Василия Степановича Деркача.

Василий Степанович родился в 1894 году в украинском селе Корсунь Енакиевского района Донецкой области в семье крестьянина.

В 1917 году окончил медицинский факультет Харьковского университета и был призван в действующую армию, где работал полковым врачом. С 1918 по 1932 год – ассистент кафедры микробиологии. С 1932 по 1941 год возглавлял кафедру микробиологии 2-го Харьковского медицинского института. В 1939 году ему присуждена ученая степень доктора медицинских наук, а в 1940-м присвоено звание профессора по кафедре микробиологии. За разработку метода однократной вакцинации против брюшного тифа ЦИК СССР в 1934 году наградили его первым орденом Трудового Красного Знамени.

В 1941 году В.С. Деркач вместе с семьей был эвакуирован в Волгоград, затем в Саратов и Оренбург, где заведовал отделом Украинского Мечниковского института и кафедрой микробиологии Оренбургского сельхозинститута.

В 1944 году В.С. Деркач возвращается в Харьков и возглавляет в течение 27 лет кафедру микробиологии Харьковского медицинского института, а в 1971 году передает руководство своему ученику – А.Я. Цыганенко.

Творческая жилка у Василия Степановича проявилась еще в молодые годы. Став ассистентом кафедры микробиологии, он активно участвует в борьбе за ликвидацию грозной эпидемии паразитарных тифов и азиатской холеры в г. Харькове. В период с 1941 по 1944 год принимает участие в диагностике и ликвидации вспышек особо опасных и других инфекционных заболеваний в тылу и на фронте, не оставляя при этом научных исследований. За проведенную работу в 1945 году Указом Президиума Верховного Совета СССР награжден вторым орденом Трудового Красного Знамени и медалью «За доблестный труд в Великой Отечественной войне». В 1943 году Указом Президиума Верховного Совета СССР В.С. Деркачу было присвоено звание заслуженного деятеля науки. В 1945 году он был избран член-корреспондентом АМН СССР.

Василий Степанович Деркач был высоко эрудированным ученым, постоянно интересовался новыми достижениями в микробиологии. Поле его научной деятельности многогранное. В 1922 году он выделил активный штамм дизентерийного бактериофага, чем было положено начало обстоятельному изучению феномена Дэрреля в нашей стране – учению о бактериофагии.

В лаборатории С.И. Златогорова он изучал биохимические свойства холерного вибриона, длительное время (1930–1939 гг.) занимался изучением токсических свойств брюшнотифозных бактерий, их антигенных и иммуногенных характеристик. Заслуживают внимания экспериментальные исследования В.С. Деркача, выполненные в Украинском институте венерологии и дерматологии (1934–1941), посвященные изучению биологии гонококков и бледных трепонем.

С 1945 года занимался изучением антибиотических препаратов. Им был предложен отечественный химиотерапевтический препарат Саназин для лечения заболеваний, вызываемых патогенными кокками, туберкулезными и кишечнотифозными бактериями. В 1948 году получил авторское свидетельство на этот препарат от Госкомитета по изобретениям при Совете Министров СССР.

Особое значение имеют работы В.С. Деркача по созданию противоопухолевых антибиотических веществ, в частности неоцида.

В результате многочисленных и многолетних исследований профессором А.И. Киприанова, Г.В. Самсонова и В.С. Деркача с сотрудниками удалось получить сухой очищенный неоцид и в эксперименте на животных, привитых перевиваемыми опухолями, показать, что препарат обладает высокими терапевтическими свойствами. Полученные экспериментальные данные явились основанием для клинического испытания неоцида. Результаты исследования эффективности неоцида докладывались на II Международном симпозиуме по химиотерапии в Неаполе в 1961 году, на IV Международном конгрессе по химиотерапии в Вашингтоне в 1965 году.

Большое теоретическое и практическое значение имеет работа профессора В.С. Деркача по изучению природы обнаруженных им цитоплазматических базофильных включений в раковых клетках человеческого и животного происхождения. Пользуясь электронной микроскопией, профессор В.С. Деркач обнаружил во включениях электронно-плотные элементы, напоминающие вирусные частицы. Работа получила положительный отклик со стороны ряда отечественных и зарубежных ученых, ее результаты были доложены на IX Международном конгрессе по микробиологии в 1966 году в Москве на секции «Вирусы в онкологии».

В 1961 году Василий Степанович организовал при кафедре микробиологии ХМИ проблемную лабораторию «Антибиотики».

Свои научные работы он публиковал в отечественной и зарубежной печати на русском, французском и немецком языках.

Научная деятельность В.С. Деркача тесно переплеталась с педагогической. Им было подготовлено 6 докторов и свыше 50 кандидатов наук.

В.С. Деркач выполнял большую общественную работу. Он был членом Правления Всесоюзного общества эпидемиологов, микробиологов; Правления Всесоюзной секции химиотерапии; редакционного совета журналов «Антибиотики», «Мікробіологічний журнал», «Врачебное дело»; соредактором отдела «Микробиология» Большой Советской медицинской энциклопедии, экспертом по антибиотикам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), входил в состав Оргкомитета по созыву IX Всесоюзного конгресса микробиологов в Москве в 1966 году.

В 1961 году Указом Президиума Верховного Совета СССР за научную и педагогическую работу был награжден орденом Ленина.

Жизнь и творчество В.С. Деркача – золотые страницы истории кафедры и университета. Осознать и оценить его вклад в медицинскую микробиологическую науку можно только спустя годы. В.С. Деркач является образцом честного, неутомимого ученого, чуткого и внимательного педагога, который дал путевку в жизнь многим своим ученикам.

Ныне кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии и проблемная лаборатория «Антибиотики» Харьковского государственного медицинского университета продолжают дело, начатое Василием Степановичем Деркачем.

А.Я. Цыганенко – ученик В.С. Деркача, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии академик, профессор, доктор медицинских наук

Авторам журнала**Требования к оформлению статей**

1. Журнал принимает к публикации оригинальные и обзорные статьи по различным проблемам клинической и экспериментальной медицины.

2. Объем оригинальной статьи — не менее 5 и до 10 страниц текста, обзорных — до 12, кратких сообщений — до 3 страниц.

3. Статья подается в редакцию в двух распечатанных экземплярах и на дискете в виде текстового файла.

4. Текстовый файл на дискете должен иметь формат редактора Word или .rtf. Имя файла (латинскими буквами) должно соответствовать фамилии первого автора. Весь материал статьи должен содержаться в одном файле.

5. Текст статьи должен быть распечатан шрифтом Times New Roman (или другим), кегль 14, межстрочный интервал — полуторный. Одна страница распечатанного текста должна вмещать 60–65 знаков в строке, 28–30 строк на странице.

6. Рукопись подписывается всеми авторами.

7. На титульном листе работы должна находиться отметка руководителя учреждения, в котором выполнена работа, о разрешении на публикацию (заверяется печатью). К статье прилагаются официальное направление от руководителя учреждения и экспертное заключение (о соответствии «Положению про порядок підготовки матеріалів, призначених для відкритого публікування» (Київ, 1992).

8. Оригинальные статьи пишутся по следующей схеме:

Название статьи
Авторы (И.О. Фамилия)
Университет (институт, академия)
Вступление (заголовком не выделяется)
Материал и методы исследований
Результаты исследований
Обсуждение результатов исследований
Выводы

Список литературы (в порядке упоминания в тексте; если авторов более четырех — указываются три фамилии, а потом «и др.», если четыре — то все четыре фамилии; обязательно дается название журнальной статьи)

Резюме с названием и фамилией автора, а также ключевые слова обязательно на **трех** языках — украинском, русском, английском.

9. Статья может быть написана на украинском или русском языке.

10. Текст статьи может быть иллюстрирован таблицами, графиками, схемами, диаграммами любой степени сложности, фотографиями микропрепаратов. Таблицы должны иметь вертикальную ориентацию и создаваться с помощью мастера таблиц (опция «Таблица — вставить таблицу» редактора Word), заголовков и номер (если их не менее двух). Формулы создаются с помощью редактора формул MS Equation, графики и диаграммы — с помощью MS Graph, MS Excel). Фотографии и другие растровые изображения представлять в оригинале и/или отдельными файлами TIFF, Photoshop EPS с разрешением не менее 300 dpi.

11. Текст статьи и все относящиеся к статье материалы должны быть тщательно выверены; цитаты, таблицы, иллюстрации, формулы, сведения о дозировках должны быть завизированы авторами на полях.

12. Дополнительно авторам необходимо сообщить о себе следующие сведения: фамилию, имя, отчество, место работы, должность, научную степень, ученое звание, тему выполненной (выполняемой) научной работы, домашний адрес и контактные телефоны, e-mail (распечатываются на отдельном листе и вносятся в файл).

Все статьи, представленные в редакцию, проходят редактирование и рецензирование. Редакция оставляет за собой право сокращать и корректировать текст статьи в части, не затрагивающей содержания работы. При необходимости статья может быть возвращена авторам для доработки или ответов на возникшие вопросы.

Журнал не принимает материалы, ранее опубликованные или поданные для публикации в другие печатные издания.

Адрес редакции: Украина, 61022, г. Харьков, пр. Ленина, 4, ХГМУ, учебно-лабораторный корпус, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, к. 48.
Тел.: (057) 707-73-00.