

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

ВЛИЯНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ СМЕСЕЙ ЭТИЛЕН- И ПРОПИЛЕНГЛИКОЛЕЙ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Е.В. Сиренко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Изучено структурно-функциональное состояние печени крыс в условиях перорального воздействия на организм многокомпонентной смеси на основе этилен- и пропиленгликолей. Установлена способность тормозной жидкости «Роса», метилкарбитола и метилцеллозольва вызывать морфофункциональные нарушения в печени крыс, что проявлялось гипопластическими и деструктивными изменениями в паренхиме органа, дистрофическими изменениями в гепатоцитах, нарушениями ультраструктуры клеток и их способности к синтезу РНК. Снижение интенсивности тканевого дыхания выражалось в ингибировании активности дегидрогеназ в срезах ткани печени.

Ключевые слова: *гепатоцит, токсичность, тканевое дыхание, этилен- и пропиленгликоли.*

К числу важнейших медицинских проблем в настоящее время относится охрана здоровья населения и окружающей среды от антропогенного воздействия химических веществ на биосферу. Такими веществами являются и многокомпонентные смеси на основе этилен- и пропиленгликолей, производство которых в СНГ достигает 200 000 тонн в год. На 1 тонну готовой продукции образуется до 60 м³ сточных вод, которые поступают в водные объекты и нарушают условия водопользования. В современной научной литературе информация о токсических свойствах этой группы веществ представлена недостаточно, а гигиеническая регламентация их безвредных и недействующих уровней отсутствует.

Печень — полифункциональный орган, участвующий в катаболизме и детоксикации ксеногенных агентов, образовании безвредных соединений, которые выводятся из организма. При нарушении функции печени происходит дезинтеграция обменных процессов, в результате чего снижаются резервные и адаптационные возможности организма. Особенно важно то, что нарушения функции печени проявляются значительно позже возникновения метаболического дисбаланса.

Целью работы явилось изучение структурно-функционального состояния печени белых крыс в условиях перорального воздействия на организм многокомпонентной смеси на основе этилен- и пропиленгликолей.

Материал и методы. Объект исследования — тормозная жидкость «Роса» (ТЖ «Роса»), представляющая собой смесь метилового эфира полиэтиленгликоля, полного борного эфира, эфира ЛЗ-ЭЖ, дифенилолпропана, бензотриазола и буры. Промежуточными продуктами ее синтеза являются метилкарбитол (МК) и метилцеллозольв (МЦ), которые способны поступать в воздух рабочей зоны, а со сточными водами — в воду водных объектов. В течение 90 сут 10 групп по 12 самцов крыс линии Вистар массой 180–200 г получали 1/100, 1/1000 и 1/10 000 ДЛ₅₀ веществ перорально с помощью зонда. Контролем служила группа интактных животных, которым вводили питьевую воду аналогичным образом. По окончании хронического эксперимента животных декапитировали под легким эфирным наркозом, после чего гистологическому и гистохимическому исследованию подвергали ткань печени. Исследовали клеточные структуры с помощью электронной микроскопии (ПЭМ-100), для чего после замораживания в жидком азоте

печень переносили в криостат при -18°C и готовили срезы толщиной 10 мкм. Динамику синтеза РНК и ДНК исследовали, используя окраску галлоцианином по Эйнарсону; липиды определяли, окрашивая препараты суданом черным, а углеводы — шифф-йодной кислотой [1]. Ферментативный статус оценивали путем определения сукцинатдегидрогеназы (СДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), малатдегидрогеназы (МДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ) и НАД·Н-дегидрогеназы. Для определения дегидрогеназ использовали свойство солей тетразолия изменять окраску при восстановлении электронами от окисляемого субстрата. Оценка основывалась на визуальном учете гранул продукта реакции, а также цитофотометрически [2]. Полученные данные обработаны методом Стьюдента-Фишера.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что максимально выраженные нарушения структуры ткани печени обусловлены воздействием 1/100 и 1/1000 ДЛ₅₀ веществ. 1/10 000 ДЛ₅₀, составившая для ТЖ «Роса» 1,0 мг/кг массы животного, для МЦ — 0,15 мг/кг и для МК — 1,6 мг/кг, не вызывала морфологических изменений в тканях, существенно отличающихся от контроля. Электронно-микроскопическим исследованием препаратов установлено ингибирование синтетических процессов в паренхиме печени, деформация печеночных балок и гепатоцитов, околососудистая лимфоидная инфильтрация и застойные явления. Границы гепатоцитов плохо контури-

рованы, ядра уплотнены, полиморфны, преобладает крупнодисперсный конденсированный хроматин, цитоплазма с незначительной базофилией, иногда вакуолизована, зернистость цитоплазмы практически не регистрируется. Значительное количество ядрышек с гомогенизацией, кариолема с выпячиваниями, цитоплазматическая сеть фрагментирована, ее цистерны расширены и частично лишены рибосом; в митохондриях — гомогенизация ультраструктуры, редуцирование крист. Выражены явления гликогеноза: хаотично расположенные скопления гранул гликогена в цитоплазме на фоне ее просветления, накопление гликозаминогликанов и снижение содержания РНК. Количество печеночных макрофагов резко увеличено. Наиболее выраженные изменения определяли в препаратах печени крыс, получавших 1/100 ДЛ₅₀ МЦ, 1/10 000 ДЛ₅₀ во всех случаях не вызывала значимых нарушений структуры ткани.

Влияние органических смесей на гистохимические показатели представлено в таблице.

Установлено, что 1/100 и 1/1000 ДЛ₅₀ исследуемых веществ вызывали снижение активности как пиридин-, так и флавинозависимых дегидрогеназ гепатоцитов крыс. Наиболее выраженным было дозозависимое ингибирование активности ферментов, обусловленное воздействием ТЖ «Роса»: α -ГФДГ — в 4,11 и 2,17 раза соответственно; НАД·Н — в 2,05 и 1,37 раза; ЛДГ — в 1,75 и 1,58 раза; СДГ — в 1,8 и 1,46 раза; МДГ — в 2,35 и 1,43 раза; Г-6-ФДГ — в 1,4 и 1,43 раза по сравнению с контролем. Ве-

Динамика активности ферментов в ткани печени крыс, ($M \pm m$) баллы

Фермент	Доза веществ	МЦ	ТЖ «Роса»	МК	Контроль
ЛДГ	1/100	4,10±0,03	2,68±0,05*	4,00±0,02	4,69±0,23
	1/1000	4,60±0,04	2,92±0,06*	4,60±0,03	
СДГ	1/100	2,40±0,18*	2,10±0,38*	2,30±0,28*	3,80±0,30
	1/1000	3,60±0,38	2,60±0,13*	2,70±0,19*	
МДГ	1/100	1,50±0,24*	1,40±0,18*	1,80±0,33*	3,30±0,32
	1/1000	2,30±0,41*	2,70±0,39	3,10±0,30	
Г-6-ФДГ	1/100	2,30±0,23*	2,70±0,18*	2,50±0,17*	3,80±0,21
	1/1000	3,00±0,38*	3,20±0,21	3,40±0,21	
α -ГФДГ	1/100	0,80±0,37*	1,70±0,35*	1,40±0,38*	3,60±0,20
	1/1000	1,60±0,22*	3,80±0,21	2,00±0,31*	
НАД·Н-дегидрогеназа	1/100	1,50±0,28*	2,50±0,19*	1,90±0,33*	3,80±0,23
	1/1000	2,00±0,25*	3,30±0,25	2,50±0,19*	

* $p < 0,05$.

щества в 1/10 000 ДЛ₅₀ не нарушали динамики активности ферментов, установленной в группе интактных животных.

Следовательно, результатом воздействия многокомпонентных органических смесей является нарушение структуры и функции гепатоцитов, степень выраженности которого зависит от дозы воздействия веществ. Деструктивные изменения в клетке сопровождаются повреждением белково-липидного слоя плазматической мембраны, дезинтеграцией ядра и деструкцией внутриклеточных органелл [3]. Установленные в опыте дистрофические изменения гепатоцитов сопряжены с развитием тканевой гипоксии и ингибированием процессов биоэнергетики. Отсутствие зернистости в цитоплазме гепатоцитов — это возможный результат нарушения белкового обмена, а снижение синтеза нуклеиновых кислот — результат увеличения трансмембранного поступления ксенобиотика в клетку [4]. Полученные данные свидетельствуют о снижении функциональной активности гепатоцитов, что в общем отражается на метаболической активности печени, в частности на ее способности к детоксикации чужеродных химических веществ.

Такой вывод подтверждается снижением активности пиридин- и флавинозависимых дегидрогеназ гепатоцитов, которое свидетельствует о нарушении окислительно-восстановительных процессов, окислительного фосфорилирования и ингибировании тканевого дыхания. Выраженное в различной степени снижение активности ферментов-дегидрогеназ свидетельствует о нарушении процессов переноса электронов и протоннов от субстрата окисления к молекулярному кислороду в дыхательной электронно-транспортной цепи. Установленные нарушения морфофункционального состояния гепатоцитов свидетельствуют о значитель-

ном напряжении компенсаторно-приспособительных механизмов в ответ на воздействие ксенобиотиков в 1/100 и 1/1000 ДЛ₅₀. Однако следует отметить, что они носили обратимый характер. Длительное воздействие исследуемых веществ на организм может приводить к деструктивным и некротическим изменениям в печени как в центральном органе детоксикации чужеродных химических соединений.

Выводы

1. В 1/100 и 1/1000 ДЛ₅₀ тормозная жидкость «Роса», метилкарбитол и метилцеллозоль вызывают общую гипоплазию паренхимы печени, деформацию гепатоцитов и печеночных балок, возникновение периваскулярных инфильтратов и гемостаз.

2. Вещества в 1/100 и 1/1000 ДЛ₅₀ нарушают ультраструктуру гепатоцитов, что проявляется конденсацией хроматина, гомогенизацией ядрышек, снижением зернистости цитоплазмы и возникновением в ней хаотично разбросанных гранул гликогена на фоне снижения синтеза РНК. Кариолема имеет выпячивания, в митохондриях — редукция крист и гомогенизация, цитоплазматическая сеть фрагментирована, количество рибосом снижено.

3. Тормозная жидкость «Роса», метилкарбитол и метилцеллозоль в 1/100 и 1/1000 ДЛ₅₀ нарушают окислительно-восстановительные процессы в печени, снижая активность как пиридин-, так и флавинозависимых дегидрогеназ.

4. 1/10 000 ДЛ₅₀ во всех случаях не вызвала статистически значимых различий показателей с контролем, и является недействующей. Для тормозной жидкости «Роса» эта доза составила 1,0 мг/кг, для метилцеллозоля — 0,15 мг/кг и для метилкарбитола — 1,6 мг/кг массы животного.

Список литературы

1. Микроскопическая техника; Под ред. Д.С. Саркисова, Ю.Л. Перова. М.: Медицина, 1996. 544 с.
2. Подильчак М.Д. Клиническая энзимология. К.: Здоров'я, 1967. 286 с.
3. Пентюк А.А., Мороз Л.В., Паламарчук О.В. Поражения печени ксенобиотиками. *Соврем. проблемы токсикологии* 2001; 2: 8–14.
4. Проданчук Н.Г., Мудрый И.В., Кравчук А.П. и др. Комбинированное действие детергентов и приоритетных загрязнений на организм и качество окружающей среды (обзор). *Гигиена и санитария* 2004; 4: 24–28.
5. Фаллер Д.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки: Руководство для врачей; Пер. с англ. М.: Бином-Пресс, 2003. 272 с.

ВПЛИВ ОРГАНІЧНИХ СУМІШЕЙ ЕТИЛЕН- ТА ПРОПІЛЕНГЛІКОЛЕЙ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

О.В. Сіренко

Вивчено структурно-функціональний стан печінки щурів за умов перорального впливу на їхній організм багатоконпонентної суміші на основі етилен- та пропіленгліколей. Встановлена спроможність гальмової рідини «Роса», метилкарбітолу й метилцеллозолю викликати морфофункціональні

зміни у тканинах печінки щурів, що виявлялися гіпоплазією та деструкцією паренхіми органа, дистрофічними змінами гепатоцитів, порушенням ультраструктури клітин та їхньої здатності до синтезу РНК. Зниження інтенсивності тканинного дихання виявлялося пригніченням активності дегідрогеназ у зрізах тканини печінки.

Ключові слова: гепатоцит, токсичність, тканинне дихання, етилен- та пропіленгліколи.

ORGANIC MIXTURES OF ETHYLEN- AND PROPYLENGLYCOL INFLUENCE TO THE MORPHOFUNCTIONAL CONDITION OF EXPERIMENTAL ANIMALS' HEPAR

E.V. Sirenko

Structural-functional condition of rats' hepar has been studied during peroral influence of multicomponent mixture on ethylen- and propilenglycol basis to organism. The ability of TG «Rosa», MK and MC to damage morphofunctional status of hepar tissue was shown in disorders of the parenchyma, dystrophies of hepar-cells, damaging the ultrastructure of cell and the ability to RNA synthesis. The inhibition of tissue respiration was correlated whiz inhibition of activity of tissue dehydrogenase.

Key words: hepar-cell, toxicity, tissue respiration, ethylen- and propilenglycol.

Поступила 11.02.05

ВПЛИВ ІНФРАЧЕРВОНИХ ПРОМЕНІВ РІЗНОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ НА ФАГОЦИТАРНУ АКТИВНІСТЬ ЛЕЙКОЦИТІВ КРОВІ

Ю.С. Руденко, В.А. Огнєв, О.В. М'якина, К.М. Сокол

Харківський державний медичний університет

Проаналізовано результати вивчення впливу інфрачервоного випромінювання на імунобіологічні властивості організму (фагоцитарну активність лейкоцитів крові). Дослідження проводились у двох напрямках: експериментальному — в лабораторних умовах на дослідних тваринах і клініко-імунологічному — на дітях 12–14 років під час активного відпочинку на морському узбережжі влітку. Показано, що при визначенні параметрів рекреаційних морських зон треба враховувати фізичні характеристики навколишнього середовища.

Ключові слова: інфрачервоне випромінювання, навколишнє середовище, здоров'я населення, фагоцитарна активність лейкоцитів.

Питання про вплив незадовільних умов навколишнього середовища (висока температура повітря та значний рівень інфрачервоного випромінювання сонця) є дуже важливим у визначенні оздоровчого фактора відпочинку людей на морському узбережжі. Ця проблема важлива ще й тому, що рекреаційні морські зони зараз досить сильно деградовані. Антропогенне забруднення середовища мешкання може призвести до погіршення здоров'я людей, зростання захворюваності серед населення, в тому числі й молодшого. Окрім антропогенних чинників на стан здоров'я населення впливають також природні, дія яких особливо активно виявляється під час літнього оздоровлення, тобто тоді, коли люди активніше контактують з довкіллям. Серед чинників навколишнього середовища значну питому вагу мають фізичні характеристики атмосфери.

У зв'язку з цим метою даного дослідження було вивчення впливу активної складової сонячного спектра — інфрачервоного випромінювання — на імунобіологічні влас-

тності організму (фагоцитарну активність лейкоцитів крові).

Матеріал і методи. Дослідження проводились на двох рівнях складності: на першому — в експерименті на теплокровних тваринах (на 10 морських свинках), на другому — в умовах клініко-імунологічних досліджень дітей 12–14 років під час активного відпочинку на морському узбережжі влітку. Експериментальне дослідження на морських свинках проводили при температурі повітря $28,0 \pm 2,0$ °С. У дослідних тварин вивчали зміни фагоцитарного показника під впливом інфрачервоного випромінювання. В якості джерела інфрачервоних променів була використана лампа інфрачервона дзеркальна ІКЗ-250.

Проведено чотири серії дослідів з використанням різної інтенсивності випромінювання: 0,1; 0,5; 1,0; 2,0 Гкал/(см²·хв). В кожній серії опромінення проводили тричі з перервою між ними в 24 год. Фагоцитарний показник визначали безпосередньо після опромінення та через 1 добу.

Для подальшого дослідження обрано 54 дитини 12–14 років, мешканців міста, що влітку відпочивали на березі моря. Контрольною групою були обрані 36 дітей, що знаходились в лісовому таборі далеко від моря (70 км) і від прямої дії сонячних променів були постійно захищені кронами дерев. Серед дітей була приблизно однакова кількість хлопчиків і дівчаток. Кров у дітей відбирала медична сестра дитячого закладу в медичному кабінеті за стандартною методикою в кількості, необхідній лише для оцінки фагоцитарної активності лейкоцитів.

Результати та їх обговорення. Всі результати експериментальних досліджень зведені в табл. 1.

З наведених даних видно, що при випромінюванні інтенсивністю 0,1 Гкал/(см²·хв) імунологічного ефекту майже не виникає, випромінювання на рівні 0,5 Гкал/(см²·хв) дає суттєве підвищення рівня фагоцитозу, а дози вище 1,0 Гкал/(см²·хв) пригнічують фагоцитоз. У контрольній групі тварин фагоцитарний показник за термін дослідження практично не змінювався. Таким чином, інфра-

цитів дещо підвищилась в порівнянні з вихідним рівнем від (0,32±0,60) до (0,46±1,16). Після 10-разового опромінення активність фагоцитозу ще більше зростає, а після 15-разового — більше ніж в 4 рази підвищилась в порівнянні з вихідним рівнем.

Таким чином, експериментальні дослідження підтвердили, що інфрачервоні промені на рівні з іншими метеорологічними факторами спричиняють встановлену дію на імунобіологічні властивості організму. Ступінь зміни фагоцитарної активності лейкоцитів залежить від інтенсивності випромінювання. Невеликі дози інфрачервоних променів майже не впливають на активність фагоцитозу. Найбільший стимулюючий ефект виявляють дози на рівні 0,5 Гкал/(см²·хв); більші дози призводять до пригнічення фагоцитарної активності лейкоцитів крові. Отже, інфрачервоне випромінювання на тлі високої температури повітря (близько 30 °С) може спричинювати пригніблюючу дію на імунологічну активність організму.

Після експериментальних досліджень на морських свинках нами вивчено вплив

Таблиця 1. Характеристика фагоцитарного показника у морських свинок при різній інтенсивності інфрачервоного випромінювання (усереднені величини)

Інтенсивність випромінювання, Гкал/(см ² ·хв)	Вихідний рівень фагоцитарного показника	1-ше випромінювання		2-ге випромінювання		3-тє випромінювання	
		зразу	через 1 добу	зразу	через 1 добу	зразу	через 1 добу
0,1	0,40	0,45	0,40	0,35	0,50	0,60	0,65
0,5	0,30	0,43	0,47	0,70	0,44	0,89	0,88
1,0	0,45	0,63	0,41	0,92	0,49	0,57	0,45
2,0	0,95	0,37	0,28	0,36	0,22	0,51	0,27
Контроль	0	0,35	–	0,41	–	0,30	–

червоні промені впливають на імунологічну активність. Зміни, що виникають у фагоцитарній активності лейкоцитів крові при опроміненні тварин, знаходяться в залежності від інтенсивності випромінювання.

Стимулюючий ефект виявляється при опроміненні тварин дозами до 0,5 Гкал/(см²·хв). Для визначення впливу тривалого випромінювання на імунобіологічні властивості нами використана доза 0,5 Гкал/(см²·хв), яка дає найбільш сприятливі результати в попередніх дослідженнях у вигляді підвищення активності фагоцитозу.

Опромінення дослідних тварин проводилося щоденно по 2 год протягом 15 діб. Дослідження фагоцитозу проводилося через кожні 5 діб через 24 год після опромінення. Результати досліджень зведені в табл. 2.

Як видно з табл. 2, після п'ятиразового опромінення фагоцитарна активність лейко-

Таблиця 2. Характеристика фагоцитарного показника при хронічному опроміненні

N тварини	Фоновий показник	Термін обстеження, доба		
		5	10	15
1	0,52	0,60	0,92	1,30
2	0,38	0,45	0,66	2,26
3	0,50	1,12	2,90	3,18
4	0,32	0,90	0,95	1,05
5	0,54	0,60	2,20	2,05
6	0,58	0,84	0,95	1,00
7	0,52	0,50	0,72	1,20
8	0,60	1,16	1,54	1,80
9	0,44	1,12	0,84	1,04
10	0,38	0,84	0,68	1,48

інфрачервоних променів на фагоцитарну активність лейкоцитів крові людини на узбережжі.

Враховуючи те, що в літній період ми досить часто можемо виявляти вплив двох таких факторів, як висока температура повітря (30–35 °С) і значна інфрачервона радіація, можливо очікувати конкретні зміни імунологічної активності організму людини, пов'язані з дією цих двох факторів. Результати досліджень фагоцитарної активності лейкоцитів наведені в табл. 3.

Наші попередні дослідження на тваринах виявили пригнічуючу дію інфрачервоного випромінювання навіть на рівні 1–2 Гкал/(см²·хв) на фагоцитоз, а в природних умовах мають місце значно вищі показники випромінювання.

Таким чином, умови відпочинку дітей на морському узбережжі можуть характеризуватися високою температурою повітря і значною інфрачервоною радіацією, що призводить до змін фагоцитарної активності лейкоцитів та зниження імунобіологіч-

Таблиця 3. Фагоцитарний показник у дітей обстежених груп

Група дітей	Фагоцитарний показник					Середня величина
	0–1	1,1–2,0	2,1–3,0	3,1–4,0	більше 4	
Дослідна (n=54)	4	26	14	6	4	1,98
Контрольна (n=36)	2	6	12	10	6	3,06

Як і треба було очікувати, рівні фагоцитарної активності лейкоцитів у дітей були досить низькими. Це, на наш погляд, відбувається через вплив незадовільних метеорологічних умов — високої температури та інтенсивної сонячної радіації.

них властивостей організму. Тому при визначенні параметрів рекреаційних морських зон, призначених для оздоровлення дітей в літній період, треба обов'язково враховувати фізичні характеристики навколишнього середовища.

ВЛИЯНИЕ ИНФРАКРАСНЫХ ЛУЧЕЙ РАЗНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ НА ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ

Ю.С. Руденко, В.А. Огнев, А.В. Мякина, К.М. Сокол

Проанализированы результаты изучения влияния инфракрасного излучения на иммунобиологические свойства организма (фагоцитарная активность лейкоцитов крови). Исследования проводились в двух направлениях: экспериментальном — в лабораторных условиях на подопытных животных и клинико-иммунологическом — на детях 12–14 лет во время активного отдыха на морском побережье летом. Показано, что при определении параметров рекреационных морских зон нужно учитывать физические характеристики окружающей среды.

Ключевые слова: инфракрасное излучение, окружающая среда, здоровье населения, фагоцитарная активность лейкоцитов.

INFLUENCE OF IR RADIATION WITH VARIOUS INTENSITY ON THE FAGOCITAR ACTIVITY OF WBC

Y.S. Rudenko V.A. Ognev, A.V. Myakina, K.M. Sokol

Results of study of infrared radiation influence on the immunologic property of an organism (phagocitar activity of WBC) is analysed. The researches were carried out in two directions: experimental — in laboratory conditions on research animals and clinical — on children 12–14 years during active rest on seacoast in the summer. It's shown, that at definition of parameters of recreational sea zones it is necessary to take into account the physical characteristics of an environment.

Key words: infrared radiation, environment, public health, phagocitar activity of WBC.

Поступила 15.02.05

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ

*С.Н. Калашникова, И.М. Рыбак, М.С. Погребняк,
Г.И. Андреев, В.И. Андреева*

Харьковский государственный медицинский университет

В целях изучения функции сердечно-сосудистой системы в состоянии покоя и при нагрузке с учетом типа телосложения были проведены антропометрические и функциональные исследования (артериальное давление, частота и характер пульса, частота дыханий в 1 мин) студентов I курса мужского пола в возрасте от 17 до 21 года, которые регулярно посещали занятия по физической культуре и сдавали все предложенные учебной программой нормативы.

Ключевые слова: *тип телосложения, функциональная проба, сердечно-сосудистая система.*

Изучение размеров и пропорций тела человека в разных научных аспектах имеет важное теоретическое и практическое значение, в частности, для составления стандартов физического развития [1–3]. Рост и развитие молодежи являются наиболее показательными критериями состояния здоровья населения. При этом следует отметить, что разрабатываемые стандарты требуют периодического обновления.

Целью данной работы было исследование типа телосложения человека по методу, основанному на комплексной оценке антропометрических признаков. Конституциональная типология дифференцированно учитывает развитие трех компонентов тела: жировой, костной и мышечной массы. По совокупности всех указанных антропометрических данных можно судить о типе телосложения человека [4, 5]. При совмещении антропометрических исследований и функциональных проб сердечно-сосудистой системы можно установить, что морфофункциональное состояние сердечно-сосудистой системы во многом зависит от типа телосложения человека [7–11].

Материал и методы. Для конкретного описания данных исследований были введены специальные врачебно-контрольные карты для каждого из 15 студентов.

Прежде всего было проведено предварительное анкетирование, заключающееся в определении следующих характеристик: возраста студента; жилищных условий; пищевого режима; перенесенных заболеваний; употребления алкоголя / курения; занятий спортом.

В антропометрию были включены такие комплексные измерения, как масса; рост

(стоя, сидя); окружность грудной клетки (вдох, выдох, пауза, размах); динамометрия (правой и левой кисти); форма грудной клетки, спины, стопы; развитие мускулатуры; наличие жировых отложений.

Функциональные пробы сердца и легких включали в себя измерения артериального давления, частоты пульса, характера пульса и частоты дыхания. Было проведено две серии исследований: в состоянии покоя и после физической нагрузки. Нагрузка составляла 20 приседаний за 30 с (проба Мартина) по специальной 3-минутной шкале (каждая проба пульса и артериального давления осуществлялась в течение 1 мин).

Результаты и их обсуждение. При предварительном анкетировании было выявлено, что жилищные условия у 13 человек — хорошие, у остальных — удовлетворительные. Пищевой режим был следующий: у 12 человек прием пищи 3 раза в день, у 2 — 4 раза в день, у 1 — 5 раз в день.

Установлено, что в анамнезе у студентов были такие заболевания, как тонзиллит (у 2 человек), корь (у 1); операции — аппендэктомия (у 1); травмы — перелом левой лучевой кости (у 1), перелом правой малой берцовой кости (у 1), акушерский парез левой верхней конечности (у 1 человека). 8 студентов употребляют алкоголь (нечасто в малых дозах) и 1 — курит сигареты (до 10 штук в день). 12 обследованных студентов занимаются спортом.

После предварительного анкетирования были проведены антропометрические исследования, которые показали, что рост стоя в группе колебался от 173 до 185 см, рост сидя — от 86 до 97 см. Масса студентов была в пределах от 58 до 93 кг, окружность

грудной клетки в паузе — от 82 до 106 см. Сила давления кисти колеблется в пределах от 25 до 58 кг/см².

Нами предложена новая формула расчета коэффициента типа телосложения

$$P = \frac{R_1(G+W)}{R-R_1},$$

где P — коэффициент типа телосложения человека; R — рост стоя; R_1 — рост сидя; G — окружность грудной клетки; W — масса.

По данной формуле определяется коэффициент типа телосложения для нормостеников, астеников и гиперстеников по каждому показателю роста. Показатели R_1 , R , G , W были взяты из таблиц данных о телосложении спортсменов [1] и сопоставлены с собственными данными. Исследования были проведены для 15 ростовых категорий от 170 до 185 см, которые составляют вариацию среднего роста мужчин в мире [3]. Методы определения типа телосложения (обычный и расширенный) [2] были нами проанализированы, в результате чего выведена формула, которая полностью может отобразить тип телосложения. В числителе формулы показатели роста сидя, массы, окружности грудной клетки, при увеличении значений которых происходит переход типа телосложения в направлении от астеников к гиперстеникам. Показатель длины ног стоит в знаменателе формулы, так как чем больше ее значение, тем более астеничен человек [2] (рис. 1, 2).

После проведенных функциональных проб сердца и легких у студентов без нагрузки и после одномоментной пробы Мартина изучены восстановление сердечно-сосудистой системы и ее реакция на нагрузку. Это исследование проведено по специальной 3-минутной шкале, суть которой заключа-

ется в том, что после одноразовой нагрузки в 20 приседаний все измерения длятся в течение 3 мин. В первые 2 минуты измерения проводятся следующим образом: подсчет пульса осуществляется за первые и последние 10 с, измерение артериального давления — в течение 40 с (между первыми и последними 10 с). В последнюю 3-ю минуту пульс подсчитывается в течение 1, 2, 3, 4, 10 с, за оставшиеся 20 с измеряется артериальное давление.

На основании проведенных исследований, а также с учетом данных авторов [2] нами отмечены следующие закономерности.

На основании подсчета по предложенной нами формуле коэффициента типа телосложения выявлено, что из 15 студентов 2 являются гиперстениками, 2 — нормостениками и 11 — астениками. В результате функциональных исследований сердечно-сосудистой системы отмечено, что 11 студентов имеют нормальную реакцию на нагрузку, 2 — гипертоническую, 2 — гипотоническую. Восстановление сердечно-сосудистой системы после нагрузки у 12 человек — хорошее, у 3 — удовлетворительное.

Все гиперстеники имеют гипертонический тип реакции, удовлетворительную восстанавливаемость.

У 4 студентов-астеников наблюдается ненаполненный пульс и у 3 — тенденция к гипотонии.

Таким образом, выведенная нами формула позволяет определять коэффициент типа телосложения в зависимости от роста стоя и сидя, окружности грудной клетки и массы исследуемого.

Каждый тип телосложения характеризуется определенным функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы.

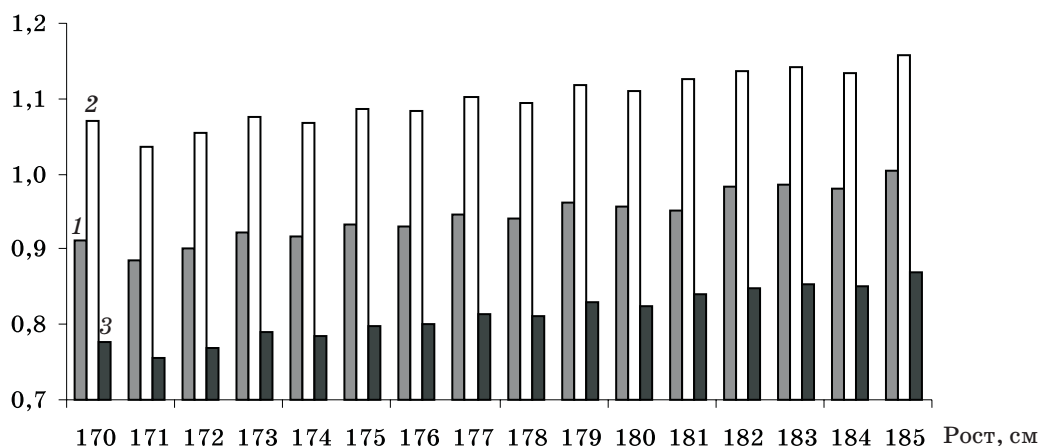


Рис. 1. График зависимости коэффициента типа телосложения от роста стоя по табличным данным: нормо- (1), гипер- (2) и астении (3)

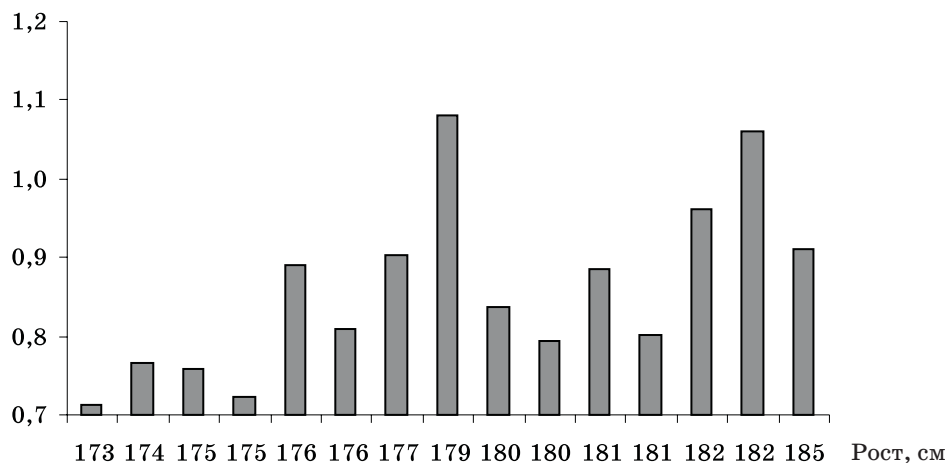


Рис. 2. Графік залежності коефіцієнта типу телосложения от роста стоя по данным собственных исследований

Так, у гиперстеников наблюдается предрасположенность к развитию гипертонической болезни, у астеников — тенденция к брадикардии и гипотонии, чаще всего характер пульса ненаполненный и иногда наблюдается общая слабость.

У нормостеников самое пропорциональное строение тела с точки зрения антропометрии, функция сердечно-сосудистой и дыхательной систем быстро восстанавливается, следовательно, они наименее подвержены заболеваниям сердечно-сосудистой системы.

Список литературы

1. Кураченко А.И. Изменение костно-суставного аппарата спортсменов. М.: Физкультура и спорт, 1958. 232 с.
2. Куколевский Г.М., Граевская Н.Д. Основы спортивной медицины. М.: Медицина, 1971. 368 с.
3. Фомин Н.А., Вавилов Ю.Н. Физиологические основы двигательной активности. М.: Физкультура и спорт, 1991. 224 с.
4. Паавер К. Вопросы синтетического подхода к биоморфологии. Таллинн: Валгус, 1976. 256 с.
5. Шевкуненно В.Н., Геселевич А.М. Типовая анатомия человека. Л.—М.: Гос. изд-во биол. и мед. лит-ры, 1935. 732 с.
6. Этинген Л. Страна анатомия. М.: Сов. Россия, 1982. 288 с.
7. Этинген Л. Малоизвестное об известном теле человека. Душанбе: Дониш, 1988. 192 с.
8. Майкели Л., Дженкинс М. Энциклопедия спортивной медицины. СПб.: Лань, 1997. 400 с.
9. Лабскир В.М., Любцев А.И. Наследие греческого олимпизма: Учебное пособие для студентов вузов; Под общ. ред. В.М. Лабскира. Харьков, 1994. 114 с.
10. Минх А.А. Очерки по гигиене физических упражнений и спорта. М.: Медицина, 1976. 386 с.
11. Гохман И.И., Алексеева Т.И. Антропология — медицине. М.: Изд-во МГУ, 1989. 246 с.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТИПУ СТАТУРИ

С.М. Калашнікова, І.М. Рибак, М.С. Погребняк, Г.І. Андреев, В.І. Андреева

З метою вивчення функції серцево-судинної системи в стані спокою і при навантаженні з урахуванням типу статури були проведені антропометричні й функціональні дослідження (артеріальний тиск, частота та характер пульсу, частота подихів у 1 хв) студентів I курсу чоловічої статі у віці від 17 до 21 року, що регулярно відвідували заняття з фізичної культури та здавали всі запропоновані навчальною програмою нормативи.

Ключові слова: тип статури, функціональна проба, серцево-судинна система.

MORPHOFUNCTIONAL PECULIARITIES OF CARDIO-VASCULAR SYSTEM DEPENDING ON THE TYPE OF HABITUS

S. Kalashnikova, I. Rybak, M. Pogrebnyak, G. Andreev, V. Andreeva

With the purpose of studying the functions of cardio-vascular system in the state of rest and under exertion conserving the type of habitus, antropometric and functional researches (arterial pressure, rate and character of pulse, frequency of breathing per 1 min) were carried out on first year male students of 17–21 years old, who were attending physical training classes regularly and were passing all standards suggested by the curriculum.

Key words: type of habitus, functional test, cardio-vascular system.

Поступила 07.06.05

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МОЛЯРОВ У ЛИЦ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА

С.Н. Калашникова, А.В. Черненко

Харьковский государственный медицинский университет

Исследованы морфометрические особенности постоянных моляров у людей юношеского возраста. Изучены особенности строения коронок моляров, их корневая система с учетом полового диморфизма. Прослежены сроки прорезывания третьих моляров в зависимости от биологического возраста.

Ключевые слова: моляры, индивидуальная анатомическая изменчивость, половой диморфизм.

Сложность строения зубов определяет особый интерес ученых различных специальностей к исследованию зубочелюстной системы [1–3]. Знание морфологических особенностей каждой группы зубов позволяет установить границы индивидуальной анатомической изменчивости строения зубов, что представляет значительный интерес для морфологов, а также для врачей практической медицины: педиатров, стоматологов-ортопедов, ортодонтов, хирургов и т. д. [4, 5]. В изученной литературе нами не найдены подробные сведения о морфометрии моляров у юношей с учетом вида прикуса, антропометрии черепа, половых различий [6, 7]. Учитывая научную новизну и практическую актуальность проблемы морфометрии зубов, мы провели настоящее исследование.

Цель исследования — изучить строение моляров у лиц юношеского возраста с учетом морфометрических параметров коронок и корня.

Материал и методы. Материалом послужила группа людей юношеского возраста в количестве 198 человек: 93 юношей и 105 девушек. Морфометрическое исследование проводили таким образом. Вначале осматривали полость рта, определяли положение зубов в зубной дуге, обращали внимание на соответствие количества моляров биологическому возрасту, степень прорезывания зубов, наличие асимметрии, положение противлежащих антагонизирующих зубов в зависимости от прикуса. Также были использованы методы морфометрии и вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение. На основании собственных исследований нами выделено несколько форм коронок моляров. Первый верхний моляр в большинстве исследований имел форму четырехугольной

призмы, такая форма у девушек встречалась чаще (67 %). У юношей этот зуб в 73 % случаев имел прямоугольную форму. Коронка первого моляра нижней челюсти у юношей имела вытянутую форму в мезиально-дистальном направлении (69 %) и напоминала прямоугольник. Первый моляр нижней челюсти у девушек по форме больше похож на квадрат (65 %).

Второй моляр по размерам меньше первого. Он имеет меньшую ширину в мезиально-дистальном направлении у лиц обоих полов, но у девушек он значительно меньше. Форма второго моляра на верхней челюсти довольно вариабельна, но чаще всего встречалась многоугольная: у мужчин — в 73 % случаев, у девушек — в 62 %. Выявлена значительная вариабельность формы и вторых моляров нижней челюсти. У юношей форма коронки напоминает куб (78 %), у девушек — квадрат (68 %).

Третьи моляры самые вариабельные по форме среди всех моляров. Они имели четырехугольную, ромбовидную, овальную, эллиптическую, круглую формы. У юношей чаще всего на верхней челюсти третий моляр имел форму четырехугольника (в 48 % случаев) и треугольника (в 36 %). У девушек данный зуб чаще всего встречался в форме овала (59 %). Характерной формой нижнего третьего моляра у юношей была прямоугольная (73 %), у девушек — квадратная (69 %).

На основании исследований установлено, что в 69 % случаев на жевательной поверхности первого моляра верхней челюсти было четыре бугорка: щечно-медиальный (параконус), щечно-дистальный (метаконус), язычно-медиальный (протоконус), язычно-дистальный (гипококус). В 46 % всех изученных случаев был обнаружен дополнительный бугорок Карабелли, располо-

женный на язычной поверхности коронки зуба. В 27 % случаев отсутствует гипоконус.

При исследовании первого моляра нижней челюсти установлено, что на жевательной поверхности в 72 % случаев находилось пять бугорков: щечно-медиальный (протоконид), щечно-дистальный (гипоконид), дистальный (мезоконид), язычно-медиальный (метакоконид), язычно-дистальный (энтоконид). Бугорок Карабелли на данном зубе обнаружен в 56 % случаев. Между мезо- и энтоконидом в 21 % случаев обнаружен дополнительный бугорок, что привело к образованию шестибугорковой жевательной поверхности. Учитывая бугорок Карабелли, если он доходил до жевательной поверхности, можно говорить о семибугорковой поверхности. Таким образом, с учетом бугорка Карабелли всего на коронке первого нижнего моляра насчитывалось в этих случаях семь бугорков.

Количество бугорков на жевательной поверхности второго моляра верхней челюсти характеризуется значительной вариабельностью. В 48 % случаев их количество и расположение не отличались от таковых соседнего первого моляра. В 39 % случаев определялась редукция гипоконуса, в связи с чем протоконус занимал среднее положение на грани жевательной и язычной поверхностей. В 6 % случаев обнаружены только два бугорка — пара- и протоконус. Бугорок Карабелли был замечен только у двух обследованных. Второй моляр нижней челюсти характеризовался значительной вариабельностью бугорков. По результатам нашего исследования количество бугорков варьировало от 3 до 6, но чаще всего встречалось 4 (54 % случаев) и 3 бугорка (35 % случаев). Бугорок Карабелли выявлен в незначительном количестве случаев (в 3 %).

Количество бугорков на жевательной поверхности третьего моляра варьирует от 1 до 8. При изучении третьего моляра верхней челюсти установлено в 68 % случаев наличие 3 бугорков вследствие отсутствия гипоконуса, в 12 % случаев — 4 бугорков, 5 бугорков обнаружено в 11 % случаев. При этом можно отметить, что чаще всего его отсутствие отмечалось у юношей (в 45 % случаев), у девушек он был слабо замечен. Бугорок Карабелли обнаружен в 5 % случаев, включая случаи, когда он был не слишком выражен.

На нижнем третьем моляре количество бугорков также варьировало: от 3 до 6 бугорков. Но чаще всего (в 49 % случаев) отмечалось наличие 4 бугорков, реже — 5 (в 39 % случаев).

Исследовав количество моляров у людей юношеского возраста, было отмечено, что в 97 % случаев первый и второй моляры у девушек уже находились в зубной дуге. Третьи моляры прорезались у 46 % девушек. Первый и второй моляры у юношей отмечены в 94 % всех случаев. У 51 % всех юношей прорезался третий моляр. При этом третьи моляры прорезались у юношей раньше, чем у девушек.

При изучении корней верхнего первого моляра отмечено, что у юношей верхушки корней расположены на большей дистанции друг от друга, чем у девушек. Верхушки корней первого моляра на нижней челюсти у девушек заострены, у юношей — более закругленные. Второй моляр верхней челюсти в большинстве случаев (67 %) имеет 3 корня, в 29 % случаев они срослись и образовали 2 корня. В 5 случаях обнаружено слияние 3 корней в 1. На нижней челюсти второй моляр чаще всего имеет 2 корня (79 %). Но в 12 % случаев корни срослись в 1 общий, что было обнаружено преимущественно у девушек. При исследовании третьего моляра верхней челюсти обнаружены 3 корня, которые находились отдельно друг от друга (21 %), иногда формировали 2 отдельных корня (14 %). В 16 % случаев корни были слиты только в верхней половине, а их верхушки были направлены в стороны. В 49 % случаев отмечено слияние всех 3 корней в 1. Корни третьего моляра нижней челюсти были искривлены чаще, чем корни всех других моляров. Особенно это касалось корней у юношей. В 51 % случаев присутствовали 2 корня. В 45 % случаев выявлен 1 корень. Встретились единичные случаи дополнительного корня.

Таким образом, первые моляры менее вариабельны в своем строении по сравнению с другими молярами. Значительно варьируют в строении второй и третий моляры, что выражается в редукции язычно-дистального бугорка, появлении дополнительного бугорка Карабелли. Существуют значительные половые различия величины зубов: все размеры коронок у женщин меньше, чем у мужчин. При этом особенно отличаются зубы, которые чаще других подвергаются редукции, в частности вторые моляры. Размеры второго моляра у женщин несколько меньше размеров первого моляра. Самая стабильная корневая система у первых моляров, в то время как первый и второй моляры имеют тенденцию к различным изменениям, что обнаруживается в слиянии корней и их искривлении. Первый и второй моляры у девушек прорезаются раньше, чем у

юношей. Третий моляр раньше прорезается у юношей. В группе моляров первый моляр отличается меньшей индивидуальной изменчивостью формы коронки, количества бугорков на ней, количества корней. Второй и третий моляры характеризуются значительной индивидуальной анатомической изменчивостью в строении коронки и корней. Они имеют тенденцию к редукции и от-

личаются более слабой выраженностью специфических признаков всех моляров.

Полученные результаты исследования моляров представляют неоспоримый интерес для стоматологов, анатомов, имеют важное практическое значение для разработки новых методов лечения, протезирования зубов, проведения оперативных вмешательств на зубочелюстной системе.

Список литературы

1. Ан С.В. Симметрия и ассиметрия в строении тела человека и факторы, их определяющие. Зб. наук. пр. Тернопіль, 1995: 38–39.
2. Богомолова И.А. Современные данные о сроках прорезывания постоянных зубов у жителей северо-западного региона России. *Biomedical and Biosocial Anthropology* 2004; 2: 6–7.
3. Боровиков В.П. Популярное введение в программу Statistica. М.: Компьютер Пресс, 1998. 267 с.
4. Будкова Т.С., Жигурт Ю.И., Хорошилкина Ф.Я. Ретенция зубов, план и прогноз лечения. *Новое в стоматологии* 1995; 1: 46–53.
5. Данилина Т.Ф., Багмутов В.П. Новый подход к описанию анатомических особенностей поверхностей зубов человека. *Стоматология* 1997; 76, 2: 21–23.
6. Еловицова А.Н., Карабутова Н.С. Роль антропометрических исследований лица в диагностике дистального прикуса. Актуальные вопросы ортодонт. лечения: Тез. докл. зонал. науч.-практ. конф. Иркутск, 1990: 42–43.
7. Куросдова В.Д. Оцінка біологічного віку пацієнтів із зубощелепними аномаліями. *Новини стоматології* 1996; 2–3 (7–8): 56–58.

МОРФОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МОЛЯРІВ У ОСІБ ЮНАЦЬКОГО ВІКУ

С.М. Калашнікова, А.В. Черненко

Досліджено морфометричні особливості постійних молярів у людей юнацького віку. Вивчено особливості будови коронок молярів, їх кореневу систему з урахуванням статевого диморфізму. Простежено терміни прорізання третіх молярів в залежності від біологічного віку.

Ключові слова: моляри, індивідуальна анатомічна мінливість, статевий диморфізм.

MORPHOMETRIC PECULIARITIES OF MOLARS IN HUMANS OF JUVENILE AGE

S.N. Kalashnikova, A.V. Chernenko

Morphometric peculiarities of permanent molars were studied in human of juvenile age. Peculiarities of structure of molars were studied with the registration of sex. Periods of cutting of third molars were studied depending on the biological age.

Key words: molars, individual anatomical changing, sex dimorphism.

Поступила 19.04.05

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ВУЛЬВОВАГИНИТАМИ

О.В. Доленко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Приведены результаты исследования фотодинамического воздействия неполяризованного света видимого диапазона на рост патогенной микрофлоры в условиях «in vitro» при заболевании женщин неспецифическими бактериальными вульвовагинитами.

Ключевые слова: *неспецифический бактериальный вульвовагинит, фотодинамическая терапия, неполяризованный свет, фотосенсибилизатор.*

Воспалительные заболевания женских половых органов остаются актуальной проблемой в структуре гинекологической заболеваемости. Повышенный интерес к ней обусловлен большой распространенностью генитальных инфекций среди женщин в возрасте социальной и репродуктивной активности [1, 2].

За последние годы структура воспалительных заболеваний значительно изменилась. Первые места занимают воспалительные заболевания влагалища и шейки матки, хронические заболевания яичников с преобладанием стертых клинических форм, протекающих без повышения температуры и изменений картины крови [1, 3, 4].

Развитие вагинальных инфекций во многом определяется состоянием иммунной реактивности организма, прежде всего локальной антимикробной защитой репродуктивного тракта. В женском организме одной из важнейших микроэкологических систем является вагинальный биотоп, при этом состав и свойства влагалищного микробиоценоза находятся в динамическом равновесии с общебиологическими особенностями данного биотопа [5, 6]. В значительной степени они взаимосвязаны с анатомическим строением влагалища, гистологической структурой его слизистой, биохимическими характеристиками вагинального секрета, экзогенными воздействиями на организм женщины [4, 7, 8].

Видовой состав влагалищной микрофлоры отличается полиморфизмом и полимикробностью, причем большинство микроорганизмов находятся в микробных ассоциациях. Микст-формы обнаруживаются у половины женщин, из них более трети имеют сочетания трех возбудителей и более. Доминирующее положение лактофлоры в вагинальном биотопе здоровой женщины репродуктивного возраста обусловлено высокими адаптационными механизмами этих бактерий, позволяющими им активно развиваться в вагинальной среде, адгезировать на клетках эпителия и конкурировать с факультативной и транзитной микрофлорой. Снижение концентрации лактофлоры или потеря ею биологических свойств является одним из первых признаков вагинальных дисбиотических нарушений, сопутствующих развитию воспаления. Присутствующая в незначительных концентрациях транзитная микрофлора, в которой встречаются и патогенные виды, может способствовать развитию инфекционного процесса только при нарушении состава и функций вагинального микробиоценоза и значительном угнетении иммунной системы макроорганизма [9–11].

В клиническом аспекте проблема лечения воспалительных заболеваний гениталий является достаточно сложной и актуальной. Большое разнообразие комбинированных антибактериальных препаратов, их широкое, не всегда оправданное использование способствуют формированию антибиотикорезистентных форм патогенных микроорганизмов, создавая условия для развития и прогрессирования дисбиоза влагалища. Данные изменения приводят к хронизации процесса, склонности к частым рецидивам заболевания, возникновению осложненных форм, требующих более длительного лечения и экономических затрат. В связи с этим активное внедрение в гинекологическую практику квантовых генераторов неповреждающей интенсивности и поиск качественно нового альтернативного

метода лечебного воздействия, сочетающего в себе эффективность, отсутствие повреждающего воздействия на биологические структуры и сапрофитную микрофлору, представляется перспективным и актуальным в решении данной проблемы.

В последнее десятилетие появились публикации, основанные на экспериментальных и клинических исследованиях фотодинамической терапии (ФДТ) у лиц с воспалительными заболеваниями.

Основанием для использования ФДТ при лечении воспалительных заболеваний являются данные о селективном накоплении и длительной задержке фотосенсибилизаторов клетками и тканями с высокой пролиферативной активностью [12–15]. Принимая во внимание универсальный характер действия ФДТ за счет образования в процессе фотохимической реакции синглетного кислорода и других высокоактивных окислителей, а также доказанное в многочисленных экспериментах летальное действие ФДТ на бактерии, вирусы, грибки и другие микроорганизмы, целесообразно использование метода в лечении женщин с гнойно-воспалительными заболеваниями репродуктивного тракта в гинекологической практике.

Фотодинамический эффект возникает при действии адекватных доз световой энергии на фотосенсибилизатор в присутствии кислорода. При этом фотодинамическое повреждение носит локальный характер и бактерицидный эффект лимитируется зоной светового облучения сенсibilизированных тканей. ФДТ позволяет избежать нежелательного системного действия антибактериальных препаратов.

Кроме того, метод ФДТ обладает рядом преимуществ над традиционными методами антибактериальной терапии:

- его эффективность не зависит от спектра чувствительности патогенных микроорганизмов к антибиотикам;

- оказывает губительное воздействие на антибиотикорезистентные штаммы золотистого стафилококка, кишечной палочки, группы стрептококков, грибов рода *Candida* spp.;

- развитие избирательной резистентности микроорганизмов к действию ФДТ маловероятно, так как наблюдаемое при ее использовании фотодинамическое повреждение обусловлено цитотоксическим действием синглетного кислорода и свободных радикалов;

- применяемые фотосенсибилизаторы не обладают темновой токсичностью (не дейст-

вуют без света) и не оказывают мутагенного действия;

- отсутствует вероятность селекции фоторезистентных штаммов микроорганизмов;

- антимикробное действие ФДТ сохраняется при длительном лечении хронических локальных инфекционных процессов;

- бактерицидный эффект носит локальный характер и не подавляет сапрофитной микрофлоры влагалища;

ФДТ одинаково эффективна при острой и хронической инфекции и даже при некоторых видах бациллоносительства [16].

Целью данной работы явилось экспериментальное изучение влияния неполяризованного света видимого диапазона на рост аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры в виде моновоздействия и в сочетании с фотосенсибилизатором в условиях «in vitro».

Материал и методы. Проведено бактериологическое исследование отделяемого цервикального канала, влагалища и уретры у 65 пациенток гинекологического профиля с признаками неспецифического вульвовагинита. Основной причиной обращения к врачу являлась соответствующая клиническая симптоматика заболевания: боли, зуд, жжение в области наружных половых органов, явления диспареунии. При микроскопии вагинального секрета выявлено отсутствие влагалищных лактобацилл, большое количество смешанной микрофлоры, многочисленные лейкоциты с небольшим количеством эпителиальных клеток.

У всех пациенток была исключена инфекция специфической этиологии. Выделение и идентификация различных видов микроорганизмов семейств энтеробактерий, группы стафило-, стрептококков, ферментирующих бактерий, грибов проводились общепринятыми унифицированными бактериологическими методами после количественной оценки (КОЕ в 1 мл), позволяющими определить их этиологическую значимость (таблица).

В каждом случае осуществлялась микроскопия нативных мазков и посев изучаемого материала на набор стандартных питательных сред (5 % кровяной агар, среда Эндо, среда Сабуро, сахарный бульон, желточно-солевой агар), соответствующих видоспецифичности возбудителей.

При работе с чистыми культурами использовалась суспензия, предварительно приготовленная из суточной агаровой культуры и доведенная согласно оптическому стандарту мутности до 5 и 10 ЕД. В качестве источника излучения использованы сверхъ-

Видовой состав и частота обнаружения аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры

Группа микроорганизмов	Частота обнаружения, %	Кол-во клеток в 1 мл секрета, КОЕ/мл
Staph. aureus	37,8	10^6-10^8
Staph. epidermidis с ГА ⁺	13,6	10^4-10^6
Candida albicans	14,7	10^3-10^7
E. coli	15,8	10^5-10^7
Str. faecalis	9,7	10^4-10^5
Str. pyogenes	2,4	10^3-10^5

яркие полупроводниковые светодиоды красного и синего спектра с длинами волн 670–690 и 450–520 нм соответственно, работающие в непрерывном режиме, с удельной плотностью мощности 550 мВт/см². Облучение осуществляли, подводя излучатель на расстояние 0,5 см к разведенной культуре.

В ходе первого этапа эксперимента изучали влияние неполяризованного света видимого диапазона (красного и синего спектра) в виде монодействия на рост культур St. aureus, St. epidermidis, E. coli, Candida albicans, Str. pyogenes, Str. faecalis с экспозицией 60, 90, 120 и 180 с. В каждом случае осуществлялся посев изучаемого материала на 5 % кровяной агар, среду Эндо, желточно-солевой агар. Облученные культуры выдерживали в термостате при температуре 37 °С, оценку результатов посева производили через 48 ч.

Второй этап эксперимента включал в себя предварительную обработку культур фотосенсибилизатором — 1 % водным раствором метиленовой сини — в разведении 1:25 с последующим облучением каждой культуры в течение 60, 90, 120 и 180 с световым потоком красного спектра.

Аналогично проводилось облучение культур светом синего спектра. Посев культур, нагруженных фотосенсибилизатором, на питательные среды производился таким же способом.

Результаты и их обсуждение. В результате первого этапа эксперимента в услови-

ях «in vitro» было установлено, что воздействие неполяризованного света видимого диапазона в чистом виде независимо от экспозиции не влияет на изменение жизнеспособности и патогенности исследуемых микроорганизмов, а оказывает стимулирующее влияние на их рост.

В результате второго этапа отмечен выраженный бактерицидный эффект и отсутствие роста колоний St. aureus и St. epidermidis с гемолитической активностью при воздействии светового излучения синего спектра с диапазоном длин волн 450–520 нм, экспозицией 120 с, в сочетании с фотосенсибилизатором (1 % водным раствором метиленовой сини) в разведении 1:25.

При оценке результатов роста культур Str. pyogenes, Str. faecalis, E. coli, Candida albicans аналогичный эффект наблюдался при воздействии излучения красного спектра с длинами волн 670–690 нм, с той же экспозицией и фотосенсибилизирующим веществом.

Выводы

1. Таким образом, фотодеструктивное воздействие на рост St. aureus, St. epidermidis, E. coli, Str. faecalis и Str. pyogenes достигается путем применения неполяризованного света красного и синего спектра видимого диапазона с длинами волн 0,440–0,470 и 0,650–0,680 мкм соответственно, в сочетании с фотосенсибилизирующим веществом (1 % водным раствором метиленовой сини), соответствующим пику поглощения светового излучения.

2. Преимуществами предлагаемого способа можно считать простоту и доступность применения, низкую себестоимость, неинвазивность, выраженный бактерицидный эффект, что позволяет добиться эрадикации патогенных штаммов микроорганизмов.

3. Таким образом, метод ФДТ, включающий в себя сочетанное воздействие неполяризованного света видимого диапазона и фотосенсибилизирующего вещества, является перспективным направлением в лечении женщин репродуктивного возраста, больных неспецифическими бактериальными вульвовагинитами.

Список литературы

1. Кира Е.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье. Журн. акушерства и женских болезней 1999; XVII, 2: 71–78.
2. Коршунов В.М., Гудиева З.А., Ефимов Б.А. и др. Изучение бифидофлоры влагалища у женщин репродуктивного возраста. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии 1999; 4: 74–78.
3. Венцовский Б.М., Товстановская В.А., Янковский Д.С. Микроэкологические аспекты репродуктивного здоровья женщины и современные подходы к его поддержанию. Здоровье женщины 2002; 3 (11): 86–91.

4. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. М., 1998: 1–3.
5. Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах: Учеб. пособие. М., 1999. 79 с.
6. Shell J.D. Gystology microbiology of the vagina. Basel, 1995.
7. Константинова О.Д., Кремлева Е.А., Черкасов С.В. Микрофлора репродуктивного тракта женщин при внутриматочных вмешательствах. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии 2000; 2: 98–100.
8. Семенова Т.Б., Воробьев А.А., Енг А.И. Характеристика микробиоценоза больных с неспецифическими гнойно-воспалительными процессами. Тез. докл. М., 1998: 190.
9. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Современные представления о вагинальном кандидозе. Русск. мед. журн. 1998; 1: 1–7.
10. Kreutz C. Adherence properties of *Bacteroides vulgatus*, the preponderant colonie organism of adult humans. Intern. J. Med. Microbiol., Virol., Parasitol. Infec. Dis. 1994; 2 (281): 225–234.
11. Mehta A., Talwalkar J., Shetty C.V. et al. Microbial flora of the vagina. Microecology and Therapy 1995; 23: 1–7.
12. Jodbauer A., von Tappeiner H. Über die Wirkung photodynamischer Stoffe auf Bakterien. Munch. Med. Wochenschr. 1904; 51: 1096–1097.
13. Richter A.M., Chowdhary R., Ratkay L. et al. Non-oncologic potentials for photodynamic therapy. Proc. SPIE 2078. 1994: 293–304.
14. Su F. Photodynamic therapy: a maturing medical technology. OE Reports 2000; 194: 5–7.
15. Wilson M., Dobson J., Harvey W. Sensitization of oral bacteria to killing by low-power laser radiation. Curr. Microbiol. 1992; 25: 77–81.
16. Странадко Е.Ф., Толстых П.И., Коробов У.М. Фотохимическое воздействие на патогенные микроорганизмы, вызывающие гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей. Фотодинамическая терапия: Мат. III Всерос. симпозиума 11–12 ноября 1999 г. М., 1999: 83–91.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ФОТОДИНАМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА НЕСПЕЦИФІЧНІ ВУЛЬВОВАГІНІТИ

О.В. Доленко

Наведено результати дослідження фотодинамічного впливу неполяризованого світла видимого діапазону на зростання патогенної мікрофлори в умовах «in vitro» при захворюванні жінок на неспецифічні бактеріальні вульвовагініти.

Ключові слова: неспецифічний бактеріальний вульвовагініт, фотодинамічна терапія, неполяризоване світло, фотосенсибілізатор.

EXPERIMENTAL GROUND OF APPLICATION PHOTODYNAMIC THERAPY IN TREATMENT FERTILE WOMEN WITH NONSPECIFIC VULVOVAGINITISES

O.V. Dolenko

Results of investigation of photodynamic action of non-polarized visible light on pathogenic microflora grows «in vitro» conditions in women with aspecific bacterial vulvovaginitis.

Key words: nonspecific bacterial vulvovaginitis, photodynamic therapy, non-polarized light, photosensibilizer.

Поступила 30.05.05

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ СПЕЦІАЛЬНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ В ДІАГНОСТИЦІ МІСЦЕВО-РОЗПОВСЮДЖЕНИХ ТИМОМ

О.М. Кудрєвич

Харківський державний медичний університет

Подано аналіз діагностики 102 хворих з місцево-розповсюдженими тимомами за допомогою спеціальних методів дослідження в порівняльному аспекті. Показано, що для підвищення ефективності діагностики пухлинного ураження тимуса доцільно частіше застосовувати сучасні неінвазивні, високоінформативні діагностичні методи: комп'ютерну, магнітно-резонансну томографію, ультразвукову доплерографію, ультразвукове дослідження середостіння, які, на наш погляд, повинні замінити поширені до теперішнього часу недостатньо інформативні та інвазивні методи дослідження: пневмомедіастинографію, пневмомедіастинотомографію, верхню кавографію.

Ключові слова: тимома, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, ультразвукова доплерографія, ультразвукове дослідження середостіння, пневмомедіастинографія, пневмомедіастинотомографія, верхня кавографія.

Серед новоутворень переднього середостіння одне з перших місць посідають тимоми. За даними M.L. Brown зі співав. (1997), W.I. Caserews зі співав. (1998), частота тимома серед усіх пухлин переднього середостіння становить від 29 до 47 % [1, 2].

На наш погляд, а також на погляд авторів [3, 4], діагностика новоутворень середостіння, в тому числі й тимома, дотепер сполучена зі значними труднощами і є не до кінця вирішеною проблемою. Причин багато, серед них тривалий безсимптомний перебіг захворювання, ідентичність клінічних, рентгенологічних симптомів, перевага пухлин невеликих розмірів, з частим інвазивним та мультицентричним ростом, можливість дистоній та ектопічних тимома, мала інформативність традиційних методів у встановленні характеру захворювання, його поширеності й ступені інвазії в сусідні органи, а також великі артеріальні та венозні судини [4–9].

Мета дослідження — аналіз ефективності дослідження в діагностиці тимома, систематизація та встановлення показань до застосування кожного з них.

Матеріал і методи. У торакальному відділенні ІЗНХ АМНУ з 1980 по 2005 р. на лікуванні й обстеженні знаходилося 102 пацієнти з тимомами: 62 жінок (60,8 %), 40 чоловіків (39,2 %) — у віці від 16 до 73 років. У всіх хворих діагноз був підтверджений гістологічно. З метою діагностики стану тимуса використовували ряд спеціальних методів дослідження в порівняльному аспекті. Усім хворим при надходженні в клініку була зроблена багатоплоскісна рентгеноскопія та рентгенографія органів грудної клітки в стандартних (102) та ати-

пічних (21) проекціях. Пневмомедіастинографія (ПМТГ) була виконана 64 (62,7 %) пацієнтам, пневмомедіастинотомографія (ПМТТ) — 47 (46,1 %). Ультразвукова діагностика (УЗД) переднього середостіння проведена у 9 пацієнтів з тимомами. При наявності клінічних проявів синдрому медіастинальної компресії або СВПВ для уточнення діагнозу 11 хворим була виконана одно- або двостороння верхня кавографія, 9 — ультразвукова доплерографія (УЗДГ). Магнітно-резонансна томографія (МРТ) була проведена у 19 хворих, рентгенівська комп'ютерна томографія (РКТ) — у 25.

Результати та їх обговорення. У 73 хворих (71,6 %) рентгеноскопія і рентгенографія дозволили нам виявити новоутворення в середостінні, локалізувати його в тім або іншому відділі і тим самим припустити найбільш вірогідний діагноз. У ліве легенево поле тимома виступала в 35 випадках, у праве — в 29. Центральна або в обидва легенево поля пухлина виступала у 9 хворих. В інших випадках при підозрі на наявність новоутворення в середостінні дані методи дозволили встановити необхідність в принципі знімках та інших дослідженнях. У 7 спостереженнях, виступаючи на рівні дуги аорти, вушка лівого передсердя або легеневого стовбура, тимома створювала враження про збільшення перерахованих відділів. При цьому проводилася диференційна діагностика з уродженими вадами серця, вирішальне значення для якої має наявність двоконтурності тіні при наявності тимома з виходженням тіні пухлини за межі серця, а також відсутність рентгенологічних ознак збільшення серця при дослідженні в інших проекціях.

У 26 хворих (25,5 %) на рентгенограмах у передній проекції не було виявлено ні виступів тіні пухлини убік легневих полів, ні розширення середостіння. Проте при дослідженнях у бічних проекціях у 76 хворих (74,5 %) була знижена прозорість ретростерального простору, а в 70 пацієнтів (68,6 %) визначалася тінь пухлини в передньому середостінні. Багатоплоскісні рентгеноскопія і рентгенографія в стандартних проекціях не завжди дозволяли нам визначати форму і розміри пухлини — зазвичай чітко визначали лише латеральний контур тимоми, що проєктувався на праву або ліву легеню. Медіальний і задній контури новоутворення, як правило, губилися на тлі серединної тіні, тому що більша її частина знаходилася в ретростеральному просторі.

З метою визначення характеру контурів і локалізації патологічного новоутворення 21 хворому були зроблені додаткові рентгенограми в атипічних проекціях (у лівій косій — 14, у правій косій — 7). Це дозволило нам встановити, що пухлина знаходиться в середостінні, при цьому у всіх хворих визначали симптом «тупих кутів» і центр новоутворення проєктувався на середостіння. У 12 випадках видимі на рентгенограмах в атипічних проекціях контури пухлини були хвилястими, у 9 спостереженнях мали вигляд одиночної дуги.

Таким чином, у 73 хворих (71,6 %) вже при рентгеноскопії й рентгенографії в стандартних та атипічних проекціях можливо було висловитися про наявність пухлини вилочкової залози, що підтверджує важливе діагностичне значення безконтрастних рентгенологічних методик при виявленні місцево-розповсюджених тимом.

За допомогою ПМГ та ПМТГ діагноз пухлини тимуса був встановлений до операції 55 хворим з 64 (85,9 %). Зв'язок патологічного новоутворення відносно правої або лівої долі вилочкової залози (що дозволило висловитися на користь тимоми) вдалося встановити в 29 спостереженнях (52,7 %), при цьому тимоми були невеликих розмірів (до 5–6 см у діаметрі). У лівій долі тимомо розташовувалася в 14 випадках, у правій — в 9 і займала обидві долі тимуса — в 6.

Слід зазначити, що з 9 (14,1 %) невиявлених при ПМГ (ПМТГ) лише в 2 (3,1 %) хворих пухлини були інвазивними. Головною причиною недиагностованих тимом було те, що локалізувалися вони в товщі тканини тимуса (інтратимусні тимоми), мали невеликі розміри (до 3–4 см у діаметрі), а також були оточені надлишковою кількістю жирової клітковини. При цьому з 20 хворих

(31,3 %) з інвазивною тимомою, виявленою під час операції, і обстежених за допомогою ПМГ (ПМТГ), діагностовано 18 (90,0 %) інвазивних тимом (II стадія інвазії — 4, III стадія — 9, IV — 5).

У 24 (39,1 %) пацієнтів тимомою була обкутана газом з усіх боків, причому розміри цих тимом не перевищували 5–6 см у діаметрі. Зовнішній контур пухлини був чітким, однак диференціювати медіальні і задні контури на тлі серця і великих судин середостіння не завжди представлялося можливим. У 21 (38,2 %) пацієнтів газ не огортав пухлину тільки з однієї або двох сторін. У 10 (15,6 %) пацієнтів газ не огортав новоутворення з декількох сторін, однак при хірургічній операції інвазії у 3 з цих хворих не встановлено, а нечіткість контурів тимоми при ПМГ (ПМТГ) була викликана спайковим процесом.

Найбільш часто тимомою мала овальну форму (у 22 хворих, 40,0 %) з перевагою подовжнього розміру над передньозаднім і поперечним. Рідше пухлина наближалася до кулястої форми (14 хворих, 25,5 %), була горбистою (13 хворих, 23,6 %) або мала неправильну форму (6 пацієнтів, 10,9 %). Рівні, чіткі контури, овальна або куляста форма при ПМГ (ПМТГ) не завжди свідчили про неінвазивний характер тимоми. Так, у 5 хворих з інвазивними тимомою форма пухлини при ПМГ (ПМТГ) наближалася до овальної або кулястої, але інтраопераційно були виявлені новоутворення неправильної горбистої форми з інвазією в сусідні структури. Розміри тимом, які були виявлені при ПМГ (ПМТГ), становили від 6,5×4,5×3,5 до 15×9×7 см, а інтраопераційні розміри були від 5,5×3,5×3 до 10×8×6 см. При порівнянні форми і розмірів вилученої тимоми за даними ПМГ (ПМТГ) було виявлено, що розміри тимом діаметром не більше 6 см у 25 з 31 випадку збіглися. У 12 пацієнтів з пухлинами більш 6–7 см у діаметрі, що були виявлені за допомогою контрастних методів рентгенологічного дослідження, отримані розміри тимом виявилися значно більше, ніж при вимірі макропрепарату після тимомтимектомії.

Недостатня точність діагностики тимом великих розмірів (більше 6–7 см у діаметрі) при ПМГ (ПМТГ) полягає в тому, що на деяких ділянках контури новоутворення, особливо на тих, які прилеглі до перикарда і великих судин, невелику кількість повітря виявити важко, це досить часто призводить до гіпердіагностики інвазії, тому діагностика за цим критерієм не достовірна. Разом з тим слід зазначити, що ПМГ небажана у хворих

з великими тимомами, стійким звуженням ВПВ і клінічним проявом каво-синдрому. Навіть невелика по об'єму кількість введеного в переднє середостіння газу нерідко обтяжує стан хворого, підсилює дихальну недостатність, а в окремих випадках провокує розвиток міастенічного кризу у хворих з тимою на тлі міастенії. Крім того, зберігають значення загальнохірургічні правила щодо проведення пункційних діагностичних процедур — відсутність патологічних змін шкіри, інших органів і тканин по ходу пункції.

Великі розміри пухлини, горбиста або неправильна її форма, нечіткі або поліциклічні контури, відсутність обкутування тимоми газом з однієї або декількох сторін, на нашу думку, а також думку інших авторів [3, 4], є непрямими ознаками інвазивності тимоми при ПМГ (ПМТГ).

З викладеного вище випливає, що звичайні методи рентгенологічного дослідження не дозволяють установити поширеність і ступінь інвазії пухлини. Тому при наявності протиріч між даними рентгенологічних досліджень і даними клінічної картини, коли не вдавалося точно локалізувати новоутворення, використовуючи звичайні прийоми рентгенологічного дослідження, а також хворим з підозрою на наявність інвазивної тимоми проводили флебографію або УЗДГ, а також РКТ и МРТ.

На більшу увагу заслуговує ультразвукове дослідження переднього середостіння, що досить рідко використовується в Україні та й в усім світі [7, 8]. За нашими даними ультразвукове дослідження переднього середостіння поступається тільки КТ та МРТ у виявленні супраортальних, перикардальних і периваскулярних ушкоджень (чутливість 98–100 %). Переваги ультразвукового дослідження переднього середостіння пов'язані зі спроможністю виявляти збільшені медіастинальні лімфовузли задовго до того, як з'явиться зміщення плевромедіастинальних ліній. У додаток до оцінки розміру і топографічних характеристик медіастинальних мас ультразвукове дослідження точно візуалізує внутрішню структуру пухлини, що в сполученні з клінічними проявами дозволяє установити правильний діагноз.

Із 11 пацієнтів з клінічними проявами синдрому медіастинальної компресії, або СВПВ, котрим була виконана одно- або двостороння верхня кавографія, у 6 хворих відзначалося стенозування на рівні лівої або правої брахіоцефальної вени у місці впадання її у верхню порожнисту вену. На рівні підключичної вени стенозування відзначалося у 3 хворих. При розвитку СВПВ основ-

ний венозний відтік здійснювався через системи непарної, напівнепарної і хребетної вен. При повній оклюзії на знімках відзначався симптом «ампутації» вени з досить виразною колатеральною мережею.

Починаючи з 2000 року при підозрі або наявності клінічних ознак інвазії магістральних судин середостіння з метою визначення характеру і ступеня звуження, а також рівня довжини поразки судин 9 хворим була виконана УЗДГ судин середостіння. Основними критеріями оцінки, на які ми звертали свою увагу при проведенні УЗДГ, були діаметр, стан стінки і товщина судини, а також об'ємний кровообіг, максимальна і середня швидкість, ступінь розвитку колатерального кровообігу. Гемодинамічні порушення в плече головної вени були виявлені у 5 пацієнтів, у 2 випадках — у підключичній артерії, у 2 — у підключичній вені.

За допомогою РКТ контури і розміри пухлини були встановлені в 93,1 % випадків, структура і форма — в 86,2 %. У 13 пацієнтів були виявлені невеликі неінвазивні тимоми до 3–5 см у діаметрі, які розташовувалися перед дугою аорти вище або нижче неї і звичайно не виходили за межі серединної тіні. Візуалізувалися вони у вигляді м'якотканинних гомогенних новоутворень округлої або овальної форми, іноді з помірковано вираженою гористістю, із щільністю від 75 до 95 НУ. У 2 хворих з міастенією, у яких тимома не перевищувала в діаметрі 1–1,5 см, були отримані псевдонегативні результати.

Чіткі контури новоутворення не виключали інвазивний ріст пухлини, однак у більшості випадків правильна округла або овальна форма пухлини з чіткими контурами і гомогенною структурою з жировою клітковиною навколо новоутворення свідчили про доброякісний характер тимоми.

Інвазивні тимоми на РК-томограмах були виявлені у 12 пацієнтів. У 10 випадках відзначалася інвазія пухлини в плевру, легень і/або перикард, у 5 випадках виявлена поразка регіонарних лімфатичних вузлів, у 2 — інвазія у ВПВ. Розпізнавалися вони, як правило, пізно, зміщалися вліво або вправо, відсуваючи медіастинальну плевру, в інших випадках характеризувалися двостороннім розширенням серединної тіні, займаючи весь ретростернальний простір. Як правило, інвазивні тимоми мали великі розміри, неправильну форму з численними додатковими вузлами різної величини, нерівними поліциклічними контурами, структура пухлин ставала менш однорідною з ділянками мікрокістозної дистрофії. Це відзначалося по локальному зниженню коефі-

цієнта абсорбції до +5–15 од. НУ. Відзначалася відсутність на РК-томограмах чітких меж між пухлиною і інвазованими нею структурами, визначалися множинні, локальні потовщення або овальні новоутворення від 0,5 до 1,5 см з КА = +20–35 од. НУ. на парієтальній плеврі та в середостінні, деформація перикарда, виявлення рідини в порожнині перикарда, просвіт ВПВ був звужений, відзначався інтимний зв'язок між пухлиною і стінкою судини.

У довгостроково існуючих тимоммах, незалежно від їхніх розмірів, виявлялися кальцинати з КА = +200–450 од. НУ. Вважаючи тимомми потенційно злоякісними пухлинами з високим індексом малігнізації, можна було б розцінювати кальцинати як ознаку злоякісності. Однак чіткої залежності між наявністю кальцинатів у пухлині, що були виявлені в 32 % спостережень (у 8 з 25), і її злоякісністю нам установити не удалось.

Сполучення вогнищ кальцинатів з неоднорідністю структури тимомми, неправильними її контурами, великими розмірами майже завжди свідчило про інвазивний ріст. У 2 випадках при цьому мали місце інтраоракальні метастази. Кальцинати в капсулі тимомми здебільшого характеризували наявність щільної фіброзної капсули, виражений спайковий процес із залученням навколишніх тканин (перикард, плевра, легень, верхня порожниста вена), близьке розташування яких визначається по РКТ-картині. Незважаючи на відсутність явного проростання, операції при таких тимоммах частіше були розширеними. Таким чином, виявлення кальцинатів у тканині пухлини або в капсулі тимомми повинне розглядатися в тісному зв'язку з іншими характеристиками новоутворення (розміри, внутрішня структура, форма, контури).

Аналіз виконаної МРТ у хворих з тимоммами свідчив про те, що новоутворення було виявлено в 100 % випадків, наявність контурів — у 97,4 %, форма пухлини була встановлена в 94,7 %, структура — в 97,4 %.

При дослідженні органів грудної клітки МРТ забезпечувала широкий діапазон контрастування зображення м'яких тканин за рахунок різних їх сагітальних характеристик. Природним контрастом при проведенні МРТ була жирова клітковина, розташована між органами і судинами середостіння. На МР-томограмах навіть невелика кількість жирової клітковини між тимоммою та сусідніми органами і судинами підкреслює контур пухлини, тим самим виключає інвазивний ріст новоутворення. У 3 пацієнтів з тимоммами на МР-томограмах була відзначена

відсутність жирових прошарків між пухлиною і сусідніми структурами, однак інтраопераційно проростання пухлини в сусідні органи не спостерігалось.

При МРТ тимомми розташовувалися в передньоверхньому середостінні і виглядали як овальні або дольові новоутворення з інтенсивністю сигналу на Т1-зважених зображеннях, подібною з м'язовою тканиною. Інтенсивність сигналу зростала і наближалася до жиру на Т2-зважених зображеннях. В інвазивних тимоммах посилення щільності носило гетерогенний характер, а у неінвазивних тимоммах, як правило, гомогенний характер.

На МР-томограмах інвазивний ріст пухлини був встановлений у 55,3 % випадків, при цьому найбільш часто удавалося візуалізувати інвазію в плевру і перикард. Наявність капсули було відзначено в 28,9 %, включення були виявлені в 31,5 %. У 15,8 % випадків характер границі між пухлиною і сусідніми структурами визначити не удалось. Кістозний компонент у хворих з тимоммами був виявлений на МР-томограмах у 28,9 % випадків. При цьому кістозні ділянки мали більш низьку інтенсивність у Т1-режимах та високоінтенсивний сигнал на Т2-зважених зображеннях.

Порівнюючи дані власного гістологічного дослідження з даними, отриманими при проведенні МРТ, ми дійшли висновку, що основними диференційно-діагностичними ознаками, що характеризують інвазивний ріст тимомми, є гетерогенна інтенсивність сигналу, відсутність жирової клітковини між сусідніми структурами, а також наявність додаткових вогнищ некрозу і мікрокістозної дегенерації.

Висновки

1. Найбільш доступними і поширеними методами діагностики патологічних новоутворень середостіння, незважаючи на існування безлічі інших методів дослідження хворих з пухлинами і кістами середостіння, є рентгенологічні методи дослідження, однак вони не дозволяють установити розповсюдженість та ступінь інвазії пухлини.

2. Незважаючи на те, що верхня кавографія, як і раніше, є високоінформативним методом діагностики, що виявляє рівень оклюзії, а також ступінь судинної інвазії тимоммою, УЗДГ має ряд переваг, таких як безпека методу, цінність і швидкість одержуваної інформації, а також можливість динамічного контролю та документального запису.

3. Чим менші розміри пухлини, тим більш наближеними були дані ПМГ (ПМТГ) до інтраопераційних, це стосувалося як інвазивних, так і неінвазивних тимоммом. Недос-

татня точність діагностики тимом великих розмірів при ПМГ (ПМТГ), а також наявність визначених протипоказань у використанні даних методів у багатьох випадках вимагали застосування неінвазивних та більш інформативних методів дослідження, таких як УЗД, РКТ або МРТ.

4. Ультразвукове дослідження переднього середостіння може відігравати значну роль у діагностиці медіастинальної патології поряд з рентгенографією, КТ, МРТ. Це недорогий і не менш, а в деяких випадках більш ефективний та безпечний метод в порівнянні з іншими спеціальними методами діагностики пухлин переднього середостіння.

5. Великий діапазон можливих діагностичних маніпуляцій у процесі одного МРТ або РКТ-дослідження зменшує тяжкість та тривалість обстеження. Дані РКТ і МРТ значно розширили уяву про пухлини тимуса, надавши можливість раннього розпізнання, встановлення поширеності та диференційованої оцінки пухлинного процесу, що знайшло своє відображення у виборі тактики й обсязі оперативного лікування.

6. У порівнянні з даними рентгенографії, ПМГ (ПМТГ), а також РКТ, МРТ дозволила більш точно визначити поширеність пухлинного процесу на органи і магістральні судини середостіння.

Список літератури

1. Brown L.R., Aughenbaugh G.L. Masses of the anterior mediastinum: CT and MR imaging. Am. J. Roentgenol. 1997; 157 (6): 1171–1180.
2. Minato N., Rikitake K., Ohnishi H., Takarabe K., Ishida H. Invasive thymoma with intracaval growth extending and directly invading the right atrium. Cardiovasc. Surg. (Torino). 1999; 40 (6): 915–917.
3. Розенштраух Л.С., Виннер М.Г. Дифференциальная рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания и средостения; В 2 т. М.: Медицина, 1991. Т. 2. 460 с.
4. Козлов В.В., Михайлина Т.В. Эффективность лучевых методов диагностики злокачественных опухолей легких и средостения. Рос. онкол. журн. 2002; 1: 51–55.
5. Абрамова Н.Н., Бешненко О.И. Магнитно-резонансная томография и МР-ангиография в визуализации сосудистых структур. Вестн. рентгенологии и радиологии 1997; 2: 50–57.
6. Габунія Р.И., Колесникова Е.К. Компьютерная томография в клинической диагностике: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1995. 351 с.
7. Синюкова Г.Т., Шолохов В.Н., Гудилина Е.А. Ультразвуковая диагностика новообразований грудной стенки и средостения. Ультразвук. диагностика 2000; 4: 89–97.
8. Sakai F., Sone S., Kawai T. Ultrasonography of thymoma with pathologic correlation. Acta Radiol. 1994; 35 (1): 25–29.
9. Yang W.T., Lei K.I., Metreweli C. Plain radiography and computed tomography of invasive thymomas: clinico-radiologic-pathologic correlation. Australas Radiol. 1997; 41 (2): 118–124.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ СПЕЦИАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫХ ТИМОМ

А.Н. Кудревич

Представлен анализ диагностики 102 больных с местно-распространенными тимомами с помощью специальных методов диагностики в сравнительном аспекте. Показано, что для повышения эффективности диагностики опухолевого поражения тимуса целесообразно чаще применять современные, неинвазивные, высокоинформативные диагностические методы: компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, ультразвуковую доплерографию, ультразвуковое исследование средостения, которые, на наш взгляд, должны заменить распространенные к настоящему времени недостаточно информативные инвазивные методы исследования: пневмомедиастинографию, пневмомедиастинотомографию, верхнюю кавографию.

Ключевые слова: тимома, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковая доплерография, ультразвуковое исследование средостения, пневмомедиастинография, пневмомедиастинотомография, верхняя кавография.

ANALYSIS OF EFFICIENCY OF SPECIAL METHODS OF INVESTIGATION IN DIAGNOSIS OF LOCALLY EXPENDED THYMOMA

A.N. Kudrevich

Analysis of diagnosis 102 patients with locally expended thymoma is presented in the study with special methods of investigation in comparative aspect. It is shown that for increase of efficiency of diagnosis of tumor involvement of thymus it is feasible to use diagnostic methods: computed tomography, magnetic resonance imaging, ultrasound doppler investigation, ultrasound investigation of mediastinum, that for our opinion have to change less accurate invasive methods of investigation: pneumomediastinography, pneumomediastinotomography, upper cavagraphy.

Key words: thymoma, upper cavagraphy, computed tomography, magnetic resonance imaging, ultrasound dopplerography, ultrasound investigation of mediastinum, pneumomediastinography, pneumomediastinotomography.

Поступила 19.04.05

ТЕРАПІЯ

ОКСИДАНТНИЙ СТРЕСС,
СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ
С ГЕОМЕТРИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ МИОКАРДА
У ЛИЦ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
И ПРИ СОПУТСТВУЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ*Л.В. Журавлева**Харьковский государственный медицинский университет*

Обследованы больные ГБ II стадии, а также больные ГБ II стадии в сочетании с ХГ минимальной и умеренной активности и в сочетании с субкомпенсированным ЦП. Изучено содержание малонового диальдегида в сыворотке крови и эритроцитах, активность каталазы, пероксидазы, церулоплазмينا, содержание сульфгидрильных групп и эхокардиографические параметры. Установленная корреляция между показателями перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы с отдельными геометрическими параметрами миокарда свидетельствует о влиянии нарушений процессов свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной защиты на структурно-функциональное состояние миокарда. При сопутствующих заболеваниях печени корреляционная зависимость между показателями оксидантного стресса и геометрическими параметрами миокарда нарастала по мере прогрессирования патологического процесса в печени.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, хронические гепатиты, циррозы печени, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, эхокардиографические параметры.

Гипертензивное сердце — это кардиогемодинамическая аномалия, которая включает в себя гипертрофию миокарда, увеличение объемных параметров камер сердца, поражение коронарных сосудов, диастолическую и систолическую дисфункцию, развитие сердечной недостаточности [1]. В основе развития этого симптомокомплекса лежит ремоделирование миокарда, которое определяется как изменение структуры (увеличение массы миокарда, фиброз стромы, дилатация полостей, нарушение геометрических характеристик желудочков сердца) и как дисфункция сердца в ответ на утрату части жизнеспособного миокарда или повреждение нагрузкой [2, 3].

Наиболее распространенной является классификация типов ремоделирования сердца по A. Ganau и R.V. Devereux [4], согласно которой выделяют четыре геометрических варианта ремоделирования левого желудочка на основании величины индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относи-

тельной толщины стенки левого желудочка (ОТСЛЖ): нормальная геометрия, концентрическое ремоделирование, концентрическая и эксцентрическая гипертрофии.

Активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), или оксидантный стресс, имеет большое значение при патологии сердечно-сосудистой системы и печени, так как начальным звеном и основным условием развития цитолиза является усиление процессов ПОЛ, ненасыщенных жирных кислот, мембранных липидов. Содержание перекисных продуктов в клетке определяется не только действием соединений, непосредственно участвующих в цепи реакций перекисного окисления, но и рядом веществ, либо активирующих этот процесс (прооксидантов), либо ингибирующих (антиоксидантов) [5]. При изучении процессов ПОЛ в патогенезе атеросклероза установлено, что важным фактором атерогенеза является увеличение скорости генерирования активных форм O_2 в мембране эндоплазматиче-

ского ретикулума гепатоцитов на фоне резкого снижения активности антиоксидантных ферментов в цитозоле данных клеток [6]. В этих условиях гепатоциты могут секретировать в кровяное русло липопротеиды очень низкой плотности, включающие окисленные липиды, которые в кровотоке в присутствии O_2 и гемового железа подвергаются окислительной деструкции с образованием малонового диальдегида (МДА). Патогенетическое значение активации ПОЛ при гипертонической болезни (ГБ), хронических гепатитах (ХГ), циррозах печени (ЦП) и при их сочетании заключается в стимуляции синдрома цитолиза, создании условий для гибели клеток, повышении проницаемости лизосомальных мембран и выходе из лизосом кислых гидролаз, оказывающих повреждающее действие на окружающие ткани [7–9]. Окисленные липиды оказывают вазоконстрикторное действие, влияя на артериальное давление. Окисленные липопротеиды низкой плотности снижают синтез NO и уменьшают эндотелийзависимую вазодилатацию [10]. При длительной инфузии ангиотензина II, приводящей к повышению артериального давления, в стенке сосудов значительно возрастает генерирование O_2 [11]. Согласно результатам исследований последних лет, гемодинамический стресс сопровождается активацией процессов ПОЛ и снижением активности антиоксидантных ферментов [12]. Дисбаланс между этими системами приводит к снижению выработки вазодилаторов клетками крови и эндотелия, увеличению дисфункции клеточных мембран [13], вследствие чего изменяется транспорт ионов Ca через клеточную мембрану и может развиваться стойкий спазм сосудов. Изучение интенсивности процессов ПОЛ и состояния АОС у больных ГБ показало, что нарушения в системе ПОЛ–АОС играют определенную роль в формировании гипертензивного сердца. Увеличение содержания МДА и диеновых конъюгат происходит по мере возрастания ММЛЖ на фоне дисфункции АОС [14–17]. В доступной нам литературе нет сведений о влиянии функционального состояния печени на состояние ПОЛ и АОС у больных ГБ и на механизмы формирования гипертензивного сердца.

Цель работы — изучить взаимосвязь состояния ПОЛ и АОС и эхокардиографических показателей у больных ГБ и при сопутствующих ХГ и ЦП.

Материал и методы. Обследовали четыре группы больных: 1-я — 66 больных ГБ II стадии, 2-я — 21 больной ГБ II стадии в сочета-

нии с ХГ минимальной активности (ХГМА), 3-я — 22 больных ГБ II стадии в сочетании с ХГ умеренной активности (ХГУА), 4-я — 36 больных ГБ II стадии в сочетании с субкомпенсированным ЦП. Больные были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания (ГБ). Диагноз ГБ устанавливали в соответствии с классификацией ВОЗ (1996 г.) и рекомендациями Украинской ассоциации кардиологов (2004 г.). Диагноз ХГ и ЦП устанавливали на основании рекомендаций МКБ-X (1998 г.) и Унифицированной классификации болезней органов пищеварения НИИ гастроэнтерологии (Днепропетровск, 1998 г.). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

Содержание малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови и мембранах эритроцитов определяли методом М.С. Гончаренко и А.М. Латиновой, в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. Показатели пероксидазной активности крови определяли методом Т.П. Попова, Л.П. Нейковой, основанным на фотометрической регистрации индигокармина, окисляющего перекись водорода в присутствии пероксидазы. Определение каталазы осуществлялось по методу Баха. Содержание церулоплазмينا в сыворотке крови определяли модифицированным методом Ревина. Определение сульфгидридных групп (SH-групп) небелковых и белковых соединений проводилось с применением фотоколориметрического ультрамикрометода по В.Ф. Фоломееву.

Эхокардиографическое исследование сердца проводилось с применением ультразвукового аппарата «Aloka SSD-280» по общепринятой методике.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. При исследовании интенсивности ПОЛ у больных ГБ и при сочетании с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) установлена различная степень выраженности этих нарушений. Изменение состояния ПОЛ и АОС у больных ГБ II стадии было умеренно выраженным и проявлялось некоторыми особенностями (табл. 1). Установлено достоверное повышение содержания МДА в эритроцитах и сыворотке крови, что может свидетельствовать о развитии гипероксидации липидов. Нарушение состояния АОС проявлялось достоверным снижением содержания пероксидазы, каталазы, сульфгидрильных групп (SH-группы) и повышением церулоплазмينا в сыворотке крови, что может указывать на снижение активности ан-

Таблица 1. Показатели ПОЛ и АОС у лиц с гипертонической болезнью II стадии, а также у лиц с гипертонической болезнью в сочетании с хроническим гепатитом и циррозом печени ($M \pm m$)

Показатель	Группы обследованных				
	контроль- ная (n=20)	больных ГБ II стадии (n=66)	больных ГБ II стадии + ХГМА (n=21)	больных ГБ II стадии + ХГУА (n=22)	ГБ II стадии + ЦП (n=36)
МДА, мкмоль/л					
в сыворотке крови	0,83±0,07	1,56±0,13*	1,66±0,12*	1,97±0,21	2,64±0,13* [#]
в эритроцитах	8,23±0,38	12,29±0,17*	11,43±0,22*	14,28±0,25* [#]	16,71±0,21* ^{#@}
Пероксидаза, мкмоль/(мин·л)	290,6±7,6	209,0±3,86*	208,1±6,12*	149,1±3,83* [#]	115,2±2,84* ^{#@}
Каталаза, мккат/л	2,71±0,17	151,0±0,13*	1,48±0,12*	1,12±0,09*	0,72±0,06* ^{#@}
Каталаза/МДАс	3,26±0,12	0,96±0,10*	0,89±0,09*	0,57±0,05*	0,28±0,02* ^{#@}
Церулоплазмин, мкмоль/л	1,78±0,12	2,66±0,15*	2,76±0,14*	2,88±0,15*	3,03±0,16*
SH-группы, ммоль/л					
общие	2,15±0,11	1,18±0,11*	1,20±0,11*	1,15±0,10*	1,06±0,09*
небелковые	0,84±0,05	0,38±0,03*	0,36±0,03*	0,32±0,03*	0,30±0,03*
белковые	1,31±0,11	0,80±0,06*	0,84±0,07*	0,83±0,06*	0,76±0,05*

Примечание. Здесь и в табл. 2 $p < 0,05$ по сравнению с показателем: * контроля; [#] больных ГБ II стадии с сопутствующим ХГМА; [@] больных ГБ II стадии с сопутствующим ХГУА.

тиоксидантной защиты. Нарушение оксидантно-антиоксидантного гомеостаза подтверждалось также достоверным снижением индекса отношения каталазы к МДА в сыворотке крови. Развитие оксидантного стресса у больных ГБ II стадии сопровождалось также угнетением неферментных биохимических соединений, обеспечивающих антиоксидантную защиту. Наблюдалось достоверное снижение общих SH-групп, а также изменение соотношения остаточных (небелковых) и белковых SH-групп, составляющих соответственно (30,90±0,42) и (68,30±0,64) % ($p < 0,05$) при норме (39,10±0,51) и (60,10±0,56) %. Отмеченные изменения могут вызывать нарушения межклеточного обмена с изменением окислительно-восстановительных процессов, вследствие чего снижается антиоксидантная защита.

Выраженные изменения оксидантно-антиоксидантного гомеостаза установлены у больных ГБ II стадии в сочетании с ХГ и ЦП. При этом отмечалось достоверное повышение содержания МДА в эритроцитах, МДА и церулоплазмину в сыворотке крови, а также снижение содержания пероксидазы, каталазы, индекса соотношения каталаза/МДА, показателей общих, остаточных и белковых SH-групп в сыворотке крови. Следует отметить, что нарушение состояния ПОЛ и АОС находилось в прямой зависимости от активности патологического процес-

са в печени и тяжести заболевания. Изменение содержания МДА в эритроцитах и сыворотке крови, пероксидазы, каталазы в сыворотке крови, индекса соотношения каталаза/МДА было достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с идентичными показателями у больных ГБ II стадии в сочетании с ХГМА, а также изменение содержания МДА в эритроцитах, пероксидазы, каталазы, индекса соотношения каталаза/МДА в сыворотке крови было достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с идентичными показателями у больных ГБ II стадии в сочетании с ХГУА. Изменение содержания МДА в эритроцитах и пероксидазы в сыворотке крови у больных ГБ II стадии в сочетании с ХГУА было достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с идентичными показателями у больных ГБ II стадии в сочетании с субкомпенсированным ЦП.

Наряду с этим прогрессирующее снижение общих SH-групп наблюдалось у больных ГБ II стадии в сочетании с ХГ, а также у больных ГБ II стадии в сочетании с ЦП. Различия были достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с идентичным показателем у больных ГБ.

Нарушение процессов свободнорадикального окисления липидов у больных ГБ оказывало неблагоприятное влияние и на структурно-функциональное состояние миокарда (табл. 2), что проявлялось обратной корреляцией между концентрацией МДА в сыворотке крови и параметрами фракции

Таблиця 2. Основні ехокардіографічні показателі у больних гіпертонічної болєзнью II стадії, а також у больних гіпертонічної болєзнью в сочетанні с хронічним гепатитом і циррозом печені ($M \pm m$)

Показатель	Группы обследованных				
	контрольная (n=20)	больных ГБ II стадии (n=185)	больных ГБ II стадии + ХГМА (n=27)	больных ГБ II стадии + ХГУА (n=22)	больных ГБ II стадии + ЦП (n=38)
ДА в диастолу, см	3,26±0,06	3,10±0,05	3,08±0,05	3,06±0,05	3,00±0,03*
$P_{\text{лп}}$ в диастолу, см	2,76±0,11	3,67±0,09*	3,74±0,10	3,78±0,10	3,82±0,10*
КСО, см ³	44,60±0,25	70,30±0,49*	71,80±0,71*	78,50±0,73* [#]	78,40±0,81* [@]
КДО, см ³	121,00±1,12	163,20±1,41*	165,40±1,08*	175,10±1,19* [#]	151,20±1,09* [@]
УО, см ³	76,40±1,02	92,90±1,08*	93,60±0,67*	96,60±0,78*	72,80±0,69* [@]
МОК, л/мин	5,50±0,08	7,00±0,07*	7,04±0,06*	7,05±0,06*	6,11±0,03* [@]
ФВ, %	63,00±0,78	56,00±0,53*	56,00±0,56*	55,00±0,49*	48,00±0,47* [@]
V_{cf}^{-1} , см/с	0,90±0,09	0,82±0,05*	0,77±0,04*	0,62±0,03* [#]	0,52±0,04*
КДР, см	4,81±0,06	5,36±0,06*	5,48±0,09*	5,57±0,07*	5,63±0,09*
КСР, см	3,35±0,03	3,63±0,03*	3,83±0,04*	3,95±0,05*	4,15±0,05*
ТЗСЛЖ в диастолу, см	0,98±0,03	1,36±0,04*	1,38±0,04*	1,49±0,05*	1,69±0,03*
ТМЖП в диастолу, см	0,88±0,03	1,21±0,03*	1,25±0,04*	1,25±0,04*	1,23±0,04*
ММЛЖ, г/м ²	152,50±1,34	226,20±2,06*	226,7±1,63*	246,70±1,63* [#]	252,80±1,20* [@]
ИММЛЖ, г/м ²	82,90±0,68	129,20±1,34*	135,60±0,76*	135,60±0,76*	137,40±0,41* [@]
ОТСЛЖ	0,38±0,01	0,47±0,01*	0,46±0,02*	0,46±0,02*	0,44±0,01*

выброса (ФВ), скорости сокращения циркуляторных волокон (V_{cf}^{-1}) у больних ГБ II стадии ($r=-0,36$; $-0,51$; $p<0,05$) и свидетельствовало об их влиянии на насосную и сократительную функции миокарда. Подобная взаимосвязь наблюдалась у больних 2-й ($r=-0,38$; $-0,54$; $p<0,05$), 3-й ($r=-0,41$; $-0,58$; $p<0,05$) и 4-й группы ($r=-0,49$; $-0,65$; $p<0,01$), что объясняется повреждающим влиянием продуктов липопероксидации на структуру и функцию клеточных мембран с нарушением ионотранспортных систем и процессов генерации электрических потенциалов на мембранах кардиомиоцитов. Кроме того, установлена прямая корреляция между уровнем МДА в сыворотке крови и показателями толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), массой миокарда левого желудочка (ММЛЖ) у больних ГБ II стадии ($r=0,49$; $0,51$; $p<0,05$). Влияние продуктов пероксидации на миокард проявлялось при ГБ II стадии в сочетании с ХГМА ($r=0,53$; $0,56$; $p<0,01$), с ХГУА ($r=0,56$; $0,60$; $p<0,01$) и ЦП ($r=0,61$; $0,67$; $p<0,01$), что могло быть связано с чрезмерной интенсификацией процессов ПОЛ, обуславливающих нарушение структурно-функционального состояния миокарда.

Нарушение процессов свободнорадикального окисления липидов у больних ГБ сопровождалось достоверным снижением ферментных и неферментных показателей АОС, что также оказывало влияние на функцию миокарда. При этом установлена обратная корреляция между активностью пероксидазы сыворотки крови и показателями конечно-систолического объема (КСО) у больних ГБ II стадии ($r=-0,62$; $p<0,05$), которая увеличивалась при ГБ II стадии в сочетании с ХГМА, ХГУА и субкомпенсированным ЦП ($r=-0,60$; $-0,67$; $-0,69$; $p<0,01$). Истощение АОС, проявляющееся прогрессирующим снижением активности пероксидазы, оказывало прямое влияние на насосную и сократительную функции миокарда, что выражалось прямой корреляцией у больних ГБ II стадии ($r=0,46$; $0,55$; $p<0,05$). Это влияние увеличивалось при ГБ II стадии в сочетании с ХГМА ($r=0,48$; $0,56$; $p<0,05$), ХГУА ($r=0,51$; $0,59$; $p<0,01$) и ЦП ($r=0,55$; $0,63$; $p<0,01$). Кроме того, снижение процессов антиоксидантной защиты сопровождалось обратной корреляцией между активностью пероксидазы и параметрами ММЛЖ у больних ГБ II стадии ($r=-0,53$; $p<0,05$) и увеличивалось у больних ГБ

II стадии в сочетании с ХГМА, ХГУА и субкомпенсированным ЦП ($r=-0,56; -0,59; -0,62$ соответственно; $p<0,01$). Снижение активности каталазы в сыворотке крови оказывало также прямое корреляционное влияние на сократительную функцию миокарда у больных ГБ II стадии ($r=0,51$; $p<0,05$) и нарастало у больных ГБ II стадии в сочетании с ХГМА, ХГУА и субкомпенсированным ЦП ($r=0,54; 0,57; 0,63$ соответственно; $p<0,01$). В свою очередь содержание SH-групп в сыворотке крови находилось в прямой корреляции с ФВ и V_{cf}^{-1} у больных ГБ II стадии ($r=0,35; 0,41$; $p<0,05$), что еще более проявлялось у больных ГБ II стадии в сочетании с ХГМА ($r=0,37; 0,43$; $p<0,05$), ХГУА ($r=0,39; 0,45$; $p<0,05$) и ЦП ($r=0,43; 0,48$; $p<0,05$). Прогрессирующее снижение содержания SH-групп в сыворотке крови находилось в обратной корреляции с параметрами ММЛЖ у больных ГБ II стадии ($r=-0,48$; $p<0,05$), а также у больных ГБ II стадии в сочетании с ХГМА, ХГУА и субкомпенсированным ЦП ($r=-0,47; -0,51; -0,53$ соответственно; $p<0,01$). Известно, что чрезмерное накопление свободных радикалов, сопровождающееся угнетением активности АОС, приводит к инициации перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот, повреждению липидных компонентов биологических мембран, нарушению структуры соединительной ткани и прямому повреждающему влиянию на внутриклеточные структуры гепатоцитов [18].

Анализ результатов проведенных исследований у больных ГБ и ГБ в сочетании с ХЗП позволил определить нарушение процессов ПОЛ (МДА в сыворотке крови и эритроцитах) и АОС (пероксидаза, каталаза, церулоплазмин, SH-группы), которое проявлялось с различной степенью выраженности в наблюдаемых группах пациентов. Можно предположить, что нарушение процессов свободнорадикального окисления липидов протекало с чрезмерным образованием свободных радикалов и вызывало изменение структуры клеточных мембран как кардиомиоцитов, так и гепатоцитов. Установленная корреляция между показателями ПОЛ и АОС с отдельными геометрическими параметрами миокарда может свидетельствовать о влиянии продуктов ПОЛ и АОС на структурно-функциональное состояние миокарда. Как свидетельствуют проведенные исследования, достоверно более выраженные нарушения ПОЛ и АОС наблюдались при сочетании ГБ с ХЗП, что может потенцировать развитие печеночно-клеточной и сердечной недостаточности. При ХГ в ос-

нове недостаточности миокарда лежит нарушение утилизации энергии в миокарде, расстройства в системе ионного транспорта, снижение АТФ-азной активности миозина миофибрилл на фоне нарушения адренергической регуляции функции сердца. Гидроперекиси жирных кислот, повреждая мембраны саркоплазматического ретикулума, увеличивают их проницаемость для кальция, создают неэффективный ритм кальциевого насоса и вызывают недостаточность миокарда [18]. Следует предположить, что выраженные нарушения структурно-функционального состояния миокарда у больных ГБ с ХЗП в определенной мере могут быть обусловлены расстройством процессов ПОЛ и АОС, а также другими факторами, связанными с патологией печени, протекающей с печеночно-клеточной недостаточностью, снижением дезинтоксикационной функции, расстройством метаболических процессов, накоплением продуктов метаболизма в организме, что может влиять на функцию миокарда.

Надо полагать, что нарушение состояния ПОЛ и АОС у больных ГБ и при сочетании ГБ с ХЗП отрицательно влияет на метаболические процессы в организме, может вызывать расстройство системы микроциркуляции, энергообразования, трофических процессов и способствовать нарушению функционального состояния сердечно-сосудистой системы и печени. Наличие ХЗП у больных ГБ, вероятно, потенцирует расстройство ПОЛ и АОС, а также изменение метаболических процессов в организме, что усугубляет течение ГБ и способствует выраженному поражению органов-мишеней. Показатели ПОЛ и АОС могут являться прогностическими маркерами прогрессирующего изменения оксидантно-антиоксидантного гомеостаза, отрицательно влияющего на формирование гипертензивного сердца, а сопутствующие ГБ заболевания печени усугубляют метаболические нарушения и способствуют развитию систолической дисфункции и ремоделированию миокарда.

Выводы

1. Нарушение процессов свободнорадикального окисления липидов у лиц с гипертонической болезнью оказывало неблагоприятное влияние на структурно-функциональное состояние миокарда, что проявлялось обратной корреляцией между концентрацией малонового диальдегида в сыворотке крови и параметрами фракции выброса и скорости сокращения циркуляторных волокон, прямой корреляцией между уровнем

малонового діальдегіда в сыворотке крові і показателями товщини задньої стінки левого желудочка, маси міокарда левого желудочка, а також обратної кореляцією між активністю пероксидази сыворотки крові і показателями кінечно-систолічного об'єму у больних гіпертонічною ІІ стадії.

2. При супутніх хронічних захворюваннях печінки кореляційна зв'язаність між показателями оксидантного стресу, антиоксидантної системи і небагатоприятними змінами геометричних параметрів міокарда наростала по мірі прогресування патологічного процесу в печінці.

Список літератури

1. *Strauer B.E.* Structural and functional adaptation of the chronic overloaded heart in arterial hypertension. *Am. Heart J.* 1987; 114: 948–957.
2. *Ковальова О.М., Ащеулова Т.В., Нижегородцева О.О., Лепєєва О.А.* Сучасні аспекти діагностики, прогнозу та лікування гіпертензивного серця: Метод. рекомендації. Харків, 2003. 30 с.
3. *Шляхто Е.В., Конради А.О., Захаров Д.В. и др.* Структурно-функціональні зміни міокарда у больних гіпертонічною ІІ стадією. *Кардиологія* 1999; 2: 49–55.
4. *Ganau A., Devereux R.B., Roman M.S. et al.* Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19: 1550–1558.
5. *Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н.* Свободнорадикальні процеси при захворюваннях серцево-судинної системи. *Кардиологія* 2000; 7: 48–61.
6. *Yla-Herttuala S.* Role of lipid and lipoprotein oxidation in the pathogenesis of atherosclerosis. *Drugs today* 1994; 30: 507–514.
7. *Тихазе А.К.* Свободнорадикальне окислення ліпідів при атеросклерозі і антиоксидантна корекція порушень метаболізму ліпопероксидів: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999. 48 с.
8. *Якубенко Е.Д., Зинкович І.І., Хрипаченко І.А.* О діагностичній значимості показателів перекисного окислення ліпідів. Актуальні проблеми сучасної терапії: Сб. науч. тр. Харків, ХМІ, 1992: 13–15.
9. *Скакун Н.П.* Роль перекисного окислення ліпідів в патогенезі захворювань печінки. *Врач. дело* 1987; 10: 86–91.
10. *Kostler J.F., Slee R.G., Essed C.E., Stam H.* Studies of cumene hydroperoxide-induced lipid peroxidation in the isolated perfused rat heart. *J. Mol. Cell Cardiol.* 1985; 17: 701–702.
11. *Padmaja S., Huie R.E.* The reaction of nitric oxide with organic peroxy radicals. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993; 195: 530–544.
12. *Rubbo H., Parthasarathy S., Barnes S. et al.* Nitric oxide inhibition of lipoperoxidation: termination of radical chain propagation reactions and formation of nitrogen-containing oxidized lipid derivatives. *Arch. Biochem. Biophys.* 1995; 324: 15–25.
13. *Граціанський Н.А.* Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательства с недоказанным клиническим эффектом: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиоксиданты. *Кардиологія* 1998; 6: 4–19.
14. *Laurson J.B., Rajagopalan S., Galis Z. et al.* Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension. *Circulation* 1997; 95: 588–593.
15. *Постнов Ю.В.* К развитию мембранной концепции патогенеза первичной гипертензии (нарушенная функция митохондрий и энергетический дефицит). *Кардиологія* 2000; 10: 4–11.
16. *Ярема Н.И., Коновалова Г.Г., Ланкин В.З.* Изменение активности антиоксидантных ферментов у больных гипертонической болезнью. *Кардиологія* 1992; 3: 46–48.
17. *Ковалева О.Н., Шаповалова С.А.* Особенности оксидантно-антиоксидантных систем у больных гипертонической болезнью на разных стадиях формирования гипертонического сердца. *Укр. кардіол. журн.* 1999; 3: 48–51.
18. *Венгеровский А.И., Батурина Н.О., Чучалина В.С., Саратиков А.С.* Роль перекисного окисления липидов в механизме пролиферации фиброзной ткани печени при экспериментальном хроническом гепатите. *Пат. физиология и эксперим. терапия* 1996; 2: 37–39.

ОКСИДАНТНИЙ СТРЕС, СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА ЇХНІЙ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З ГЕОМЕТРИЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ МІОКАРДА У ОСІБ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ І ПРИ СУПУТНІХ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПЕЧІНКИ

Л.В. Журавльова

Обстежено хворих на ГХ ІІ стадії, а також хворих на ГХ ІІ стадії в сполученні з ХГ мінімальної чи помірної активності та у сполученні з субкомпенсованим ЦП. Визначено вміст малонового діальдегіду в сироватці крові й еритроцитах, активність каталази, пероксидази, церулоплазміну, вміст сульфгідрильних груп і ехокардіографічні параметри. Встановлена кореляція між показниками перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи з окремими геометричними параметрами міокарда свідчить про вплив порушень процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту на структурно-функціональний стан міокарда. При супутніх захворюваннях печінки кореляційна залежність між показниками оксидантного стресу і геометричними параметрами міокарда збільшувалась з прогресуванням патологічного процесу в печінці.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, хронічні гепатити, цирози печінки, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, ехокардіографічні параметри.

CORRELATION BETWEEN OXIDANT STRESS, STATE OF ANTIOXIDANT SYSTEM AND MYOCARDIUM GEOMETRIC PARAMETERS AT HYPERTENSIVE PATIENTS WITH ASSOCIATED CHRONIC DISEASES OF LIVER

L.V. Zhuravlyova

Patients with hypertension II stage, with hypertension associated with chronic hepatitis of minimum activity, with hypertension associated with chronic hepatitis of moderate activity and with hypertension associated with subcompensated liver cirrhosis were examined. The content of malonic dialdehydis in serum and in erythrocytes, the activity of catalase, peroxidase, ceruloplasmine, the content of SH-groups and echocardiographic parameters were studied. Correlation between indices of lipid peroxidation, antioxidation system and myocardium geometric parameters is found. This connection is indicative of influence of disturbances of free radical oxidation and antioxidation protection on structural and functional state of myocardium. The correlation between indices of oxidant stress and geometric parameters of myocardium had increased as far as pathological process in liver progressed in hypertensive patients with associated liver diseases.

Key words: hypertension, chronic hepatitis, liver cirrhosis, lipid peroxidation, antioxidation system, echocardiographic parameters.

Поступила 16.11.04

**СТАН ВУГЛЕВОДНОГО, ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ
ТА СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ
НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ОЖИРІННЯ**

Н.О. Кравчук

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

Вивчено стан вуглеводного, ліпідного обмінів, показники серцево-судинної системи за даними ЕКГ, ЕхоКГ і рентгенологічного дослідження у осіб з гіпертонічною хворобою в сполученні з ожирінням. Встановлено, що гіпертонічна хвороба в сполученні з ожирінням належить до факторів високого ризику розвитку цукрового діабету II типу. Поява гіперглікемії у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння збільшує ризик розвитку кардіальної патології, в тому числі й у осіб до 50 років.

Ключові слова: цукровий діабет II типу, артеріальна гіпертензія, ожиріння, серцево-судинні захворювання.

Розповсюдженість цукрового діабету II типу (ЦД II) неухильно зростає, наближуючись до глобальної епідемії [1, 2]. Однією з причин підвищення частоти ЦД II є збільшення розповсюдженості надлишкової маси тіла та гіпертензії. Так, артеріальна гіпертензія (АГ) виявляється вдвічі частіше у хворих на ЦД II, ніж у осіб, які не хворіють на ЦД II. Майже 90 % хворих на ЦД II мають ожиріння. АГ та ожиріння є модифікуючими факторами ризику розвитку діабету [3–6].

Особливо тісний зв'язок з розвитком ЦД має накопичення вісцеральної жирової тканини. Жирову тканину абдомінальної локалізації поділяють на підшкірно-абдомінальну і вісцеральну. Жирова тканина, що знаходиться у вісцеральній ділянці, відрізняється високою гормонально-метаболічною активністю. Тому таке її надлишкове відкладення

визначає високий ризик розвитку АГ, гіпертригліцеридемії, гіперінсулінемії й порушення вуглеводного обміну [7].

Таким чином, абдомінальне ожиріння пов'язано з комплексом метаболічних порушень: інсулінорезистентністю, гіперінсулінемією, дисліпідемією, ендотеліальною дисфункцією, гіпертонією [8, 9]. Сформовано поняття синдрому комплексу, який має назву «метаболічний синдром» (МС) і включає в себе всі зазначені порушення. Розповсюдженість МС останнім часом значно зростає і становить в економічно розвинутих країнах 10–12 % загальної популяції.

Кардіоваскулярна хвороба є головною причиною смертності не тільки хворих на ЦД II, але й осіб з МС. У останніх кардіоваскулярні захворювання більш розповсюджені та більш тяжкі, ніж у осіб з нормальним

глюкозним метаболізмом [10]. Тому виявлення початкових порушень вуглеводного обміну з метою проведення їх корекції є важливим та необхідним.

Метою дослідження було вивчення показників вуглеводного, ліпідного обміну, серцево-судинної системи у хворих на гіпертонічну хворобу в сполученні з ожирінням.

Матеріал і методи. Обстежено 328 осіб з абдомінальним ожирінням II–III ступеня, які знаходились на лікуванні в терапевтичних та кардіологічних стаціонарах з приводу гіпертонічної хвороби (ГХ).

Крім клінічного обстеження визначали рівень глікозильованого гемоглобіну (Hb_{1Ac}) [11]; цукру крові натще (ЦКн), оральний тест толерантності до глюкози (ОТТГ) — глюкозооксидазним методом за допомогою апарата «Ексан» [12]; холестерин (ХС) [13]; холестерин ліпідів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЦ) [14]; тригліцериди (ТГ) [15]. Ліпіди визначали ферментативним методом за допомогою наборів фірми «Boehringer Mannheim».

Стан морфофункціональних порушень серця вивчали на електрокардіографі «Fukida ONEK». Для визначення ранніх атеросклеротичних уражень серця та судин використовували рентгентелебачення (апарат

750В з телеприставкою виробництва НДР), ехокардіографію (ЕхоКГ) виконували на апараті «Аloka SSD-280» [16, 17].

Отримані дані обробляли статистично з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Серед обстежених хворих ЦД в анамнезі був відмічений у 57 хворих (15,35±2,09) %, що значно перевищує показники по м. Харкову [(1,80±0,01) %, $p<0,01$].

Частота зустрічаємості ЦД серед чоловіків (21,13 %) дещо перевищувала цей показник для жінок (18,82 %), хоча відмінність і не була вірогідною (табл. 1).

За час перебування в стаціонарі порушення вуглеводного обміну було вперше виявлене (ВВГ) у 65 хворих (30 чол. і 35 жін.), що становило 19,82 % всіх хворих з ожирінням і 23,99 % хворих за відсутності ЦД в анамнезі. В результаті обстеження хворих на ГХ в сполученні з ожирінням порушення вуглеводного обміну виявлено у 122 пацієнтів (37,02 %) — у 38,03 % чол. і 37,50 % жін. (табл. 1). У структурі ЦД переважав II тип діабету.

При аналізі розподілу хворих на ГХ та ожиріння за віком в залежності від стану вуглеводного обміну (табл. 2) встановлено, що серед цього загалу градієнт хворих на

Таблиця 1. Частота та характер порушень вуглеводного обміну у хворих з ГХ і проявами МС в залежності від статі

Порушення вуглеводного обміну	Чоловік (n=142)		Жінка (n=186)	
	абс.	%	абс.	%
ЦД I типу	2	1,40±0,98	1	0,54±0,53
ЦД II типу				
легка форма	10	7,04±1,98	20	10,75±2,10
середньої тяжкості	9	6,34±1,17	10	5,38±1,70
ВІЗ	3	2,11±1,21	2	1,08±0,76
ВВГ	30	21,12±3,36	35	16,72±2,66
Всього	54	38,03±4,13	68	37,50±3,48

Таблиця 2. Розподіл хворих з ГХ в залежності від віку та стану вуглеводного обміну, %

Вік, роки	Група хворих		
	без порушення вуглеводного обміну (n=206)	на ЦД (n=57)	з ВВГ (n=65)
До 40	14,56±2,46	3,51±2,44*	12,32±4,08
41–50	28,16±3,13	26,32±5,82	38,46±6,03
51–60	33,01±3,28	40,35±6,49	24,61±5,34
61 і старше	24,27±2,99	29,82±6,06	24,61±5,34
Всього	100,00±0,48	100,00±1,72	100,00±1,50

* $p<0,001$ у порівнянні з показником хворих без порушення вуглеводного обміну.

ЦД за віком вірогідно відрізнявся від такого у осіб без порушення вуглеводного обміну ($\chi^2=5,80$; $p<0,02$) та індивідів з ВВГ (вперше виявленою гіперглікемією натще) — χ^2 , $p<0,01$, тоді як вірогідних різниць в розподілі за віком осіб без порушення вуглеводного обміну та ВВГ знайдено не було ($\chi^2=3,02$; $p<0,1$). Звертає на себе увагу тенденція до переважання серед обстеженого загалу осіб віком 40–50 років у групі з ВВГ над хворими на ЦД, що, з одного боку, співпадає із спонтанною еволюцією порушеної толерантності до вуглеводів, а з іншого — свідчить про появу зміни вуглеводного обміну при ГХ на тлі ожиріння у молодшому віці. Вказане необхідно враховувати при розробці стратегії профілактичних та лікувально-діагностичних заходів даної патології.

Аналіз частоти обтяженої спадковості щодо ЦД і серцево-судинних захворювань в залежності від стану вуглеводного обміну (табл. 3) показав різницю лише відносно обтяженої спадковості щодо ЦД. У хворих на ЦД і ВВГ її частота перевищувала показник для групи осіб без порушень вуглеводного обміну. В той же час різниць в обтяженій серцево-судинною патологією спадковості в розглянутих групах не виявлено.

Таблиця 3. Частота спадковості, обтяженої ЦД та серцево-судинною патологією, в залежності від стану вуглеводного обміну

Обтяже- на спад- ковість	Група хворих без ВВГ			
	без порушення вуглеводного обміну (n=142)		на ЦД (n=57)	
	абс.	%	абс.	%
ЦД	4	2,82±1,39	7	12,07±2,74*
ГХ	65	45,77±4,19	23	39,66±4,12
ІХС	27	19,01±3,30	16	27,59±3,76

* $p<0,05$ при порівнянні показника в групах хворих на ЦД і без порушення вуглеводного обміну.

Таблиця 4. Деякі показники ліпидограми у хворих на ГХ на тлі ожиріння в залежності від стану вуглеводного обміну, ммоль/л

Показник	Група хворих		
	без порушення вуглеводного обміну (n=206)	з ВВГ (n=65)	на ЦД (n=57)
ХС	5,34±0,87	5,58±0,11	5,71±0,11
ТГ	1,57±0,09	1,81±0,09; $p<0,01$	1,93±1,10
ХС ЛПДНЩ	0,60±0,04	0,74±0,05; $p<0,02$	0,80±0,05; $p_1<0,001$
Глікемія натще	4,20±0,11	6,53±0,15	8,28±0,40; $p_1<0,001$

Примітка. p — вірогідність різниць між показниками хворих з ВВГ і без порушення вуглеводного обміну; p_1 — вірогідність різниць між показниками хворих на ЦД і з ВВГ.

Для виявлення впливу особливостей вуглеводного обміну на стан ліпідного метаболізму у осіб за наявності ГХ на тлі ожиріння проаналізовано показники ХС, ТГ і ЛПДНЩ в залежності від стану вуглеводного обміну (табл. 4).

Надані в табл. 4 результати засвідчують прогресування проатерогенних змін ліпідного обміну на тлі порушення глюкозного гомеостазу вже на доклінічній стадії. У групі осіб з діагностованим ЦД рівні ХС, ТГ і ХС ЛПДНЩ виявилися максимальними. В той же час середній рівень ХС в сироватці крові в усіх обстежених групах був в межах норми і вірогідно не розрізнявся між групами. Визначена тенденція до підвищення рівня ТГ у осіб з доклінічними порушеннями вуглеводного обміну і ймовірно ($p<0,01$) його підвищення у хворих на ЦД. При цьому тільки у останніх середній рівень ТГ перевищував норму: (1,92±0,1) ммоль/л при лабораторній нормі до 1,85. Рівень ХС ЛПДНЩ у групі хворих з ВВГ та ЦД був вірогідно ($p<0,02$ та $p_1<0,001$) вищим, ніж при нормоглікемії.

За даними рентгентелебачення проаналізована частота і ступінь виразності атеросклеротичних змін аорти, наявність склеротичного ураження клапанного апарату серця і частота кальцинозу лівої коронарної артерії (ЛКА) (табл. 5). Вірогідних відмінностей у частоті й виразності атеросклеротичних змін не виявлено, хоча у хворих на ЦД частота кальцинозу аорти, клапанів і ЛКА трохи вище, ніж у пацієнтів інших груп.

При аналізі показників склерозу аорти і клапанного апарату серця за даними ЕхоКГ (табл. 6) виявлено вірогідно більшу частоту склерозу аорти у хворих за наявності ВВГ ($p<0,001$) і ЦД ($p<0,05$), ніж у хворих без порушення глюкозного гомеостазу. Крім того, у хворих на ЦД вірогідно частіше виявлявся склероз аортального та мітрального клапанів ($p<0,01$).

При цьому початкові зміни аорти у вигляді її розширення, ущільнення, встанов-

Таблиця 5. Атеросклеротичні зміни за даними рентгентелебачення серця в залежності від стану вуглеводного обміну, %

Показник	Група хворих		
	з ВВГ (n=50)	на ЦД (n=41)	без порушення вуглеводного обміну (n=140)
Патологія аорти			
розширена	78,00±5,91	65,85±7,50	65,71±4,03
ущільнена	40,00±7,00	39,02±7,71	37,86±4,11
кальциноз	8,00±3,88	19,51±6,27; t=1,20	10,71±2,62; t=1,30
Зміна клапанів (кальциноз)	4,00±2,80	4,80±3,38	2,96±1,44
Кальциноз ЛКА	36,00±6,86	51,22±7,90; t=1,45	42,14±4,19; t=1,01

Таблиця 6. Атеросклеротичні зміни за даними ЕхоКГ у хворих в залежності від стану вуглеводного обміну, %

Показник	Група хворих		
	з ВВГ (n=63)	на ЦД (n=50)	без порушення вуглеводного обміну (n=193)
Патологія аорти			
розширення	41,27±6,20	28,00±6,35	39,30±13,52
ущільнення	57,14±6,24	58,00±6,98	54,40±3,59
склероз	38,89±6,16	32,00±16,59	16,06±2,64; p<0,001; p ₁ <0,05
Патологія клапанів			
ущільнення	4,76±2,68	14,00±4,91	12,95±2,42
склероз	4,76±2,68	20,00±5,64; p<0,02	4,15±1,44; p ₁ <0,02

Примітка. p — вірогідність різниць між показниками хворих на ЦД і з ВВГ; p₁ — вірогідність різниць між показниками хворих на ЦД і без порушення вуглеводного обміну.

лені за допомогою ЕхоКГ і рентгентелебачення, виявилися ідентичними в різних групах. На тлі проатерогенних порушень і більшої частоти склерозу аорти знайдена і вірогідно більша частота гострої судинної патології і гострого інфаркту міокарда (ГІМ) у хворих з порушеннями вуглеводного обміну (p<0,05), але тільки за рахунок вперше виявленого ЦД (табл. 7).

Під час аналізу даних ЕКГ в залежності від стану вуглеводного обміну з урахуванням впливу глюкозного гомеостазу у хворих на ГХ на тлі надмірної маси тіла (табл. 8) виявлено вірогідне (p<0,05) підвищення частоти порушення коронарного кровообігу в групі хворих з порушеним глюкозним гомеостазом при відсутності виразної різниці між групами в частоті ритму серцевої діяльності,

Таблиця 7. Частота зустрічаємості гострої судинної патології у хворих на ГХ на тлі надмірної маси тіла в залежності від стану вуглеводного обміну, %

Характер гострої судинної патології	Група хворих			
	на ЦД (n=57)	з ВВГ (n=65)	всього з порушеннями вуглеводного обміну (n=122)	без порушень вуглеводного обміну (n=206)
ГІМ	22,81±5,56	10,77±3,85 p<0,02	16,39±3,35	8,47±1,94 p ₁ <0,02
Гостре порушення мозкового кровообігу	17,54±5,04	15,40±1,53 p<0,05	9,02±2,59	6,31±1,69 p ₁ <0,05
Всього	40,35±6,49	12,31±4,08 p<0,001	25,51±3,94 p ₃ <0,05	15,04±2,49 p ₁ <0,001; p ₂ <0,05

Примітка. Вірогідність різниць між показниками хворих: p — на ЦД і з ВВГ; p₁ — на ЦД і без порушення вуглеводного обміну; p₂ — всіх з порушенням вуглеводного обміну і без такого; p₃ — з ВВГ і всіх з порушенням вуглеводного обміну.

Таблиця 8. Характеристика даних ЕКГ у хворих на тлі ожиріння в залежності від стану вуглеводного обміну

Показник	Група хворих			
	без порушення вуглеводного обміну (n=177)		з порушенням вуглеводного обміну (n=87)	
	абс.	%	абс.	%
Порушення ритму серцевої діяльності	54	30,51±3,50	28	32,18±5,04
Синусова тахікардія	4	2,26±1,12	6	6,90±2,73
Синусова брадикардія	22	12,43±2,49	6	6,90±2,73
Екстрасистолія				
суправентрикулярна	6	3,39±1,36	3	3,45±1,97
шлуночкова	9	5,08±1,66	8	9,19±3,11
Миготлива аритмія	13	7,34±1,97	5	5,75±2,51
Порушення провідності	69	38,98±3,68	30	34,48±5,13
Уповільнення атріовентрикулярної провідності	2	1,13±0,80	3	3,45±1,97
Уповільнення внутрішньошлуночкової провідності	66	37,29±3,65	24	27,59±4,82
Вузловентрикулярний ритм	1	0,56±0,56	3	3,45±1,97
Гіпертрофія лівого шлуночка	136	76,84±3,18	75	86,21±3,71
Порушення коронарного кровообігу	42	23,73±3,21	33	37,93±5,23*
Перевантаження лівого шлуночка	37	20,90±3,06	23	26,44±4,76
Рубцеві зміни	7	3,95±1,47	7	8,05±2,93

* $p < 0,01$ — вірогідність різниць між показниками досліджених груп хворих.

функції провідності, гіпертрофії і перевантажень міокарда лівого шлуночка. Вказані зміни з великою частотою спостерігалися у хворих на ГХ в сполученні з ожирінням незалежно від стану вуглеводного обміну.

Частота кальцинозу ЛКА, склерозу дуги аорти і клапанного апарату серця за даними рентгентелебачення була невірогідно вищою в групі осіб з ЦД, ніж у групі хворих без порушень вуглеводного обміну.

За даними ЕхоКГ виявлено вірогідно більш часте склерозування аорти у хворих як з ВВГ ($p < 0,001$), так і з ЦД ($p < 0,05$), ніж у хворих без порушень вуглеводного обміну. Склероз клапанного апарату вірогідно частіше зустрічається тільки у хворих на ЦД ($p < 0,01$). На тлі більш виразних порушень ліпідного метаболізму і більшої частоти склерозу аорти при порушенні вуглеводного обміну у них визначається і велика частота інцидентів гострої судинної патології, але тільки за рахунок хворих на ЦД.

Дані ЕКГ в залежності від стану вуглеводного обміну розрізнялися тільки за частотою порушення коронарного кровообігу.

Висновки

1. Проведені дослідження дають підставу віднести гіпертонічну хворобу в сполученні з абдомінальним ожирінням до чинників високого ризику розвитку порушень вуглеводного обміну, в тому числі й цукрового діабету II типу.

2. Чинником високого ризику порушення глюкозного гомеостазу у хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння є обтяжена спадковість цукровим діабетом.

3. Виникнення гіперглікемії у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі ожиріння збільшує ризик кардіальної патології, пов'язаної з атеросклерозом, в тому числі й у осіб до 50 років.

4. У хворих на цукровий діабет значно частіше спостерігається гостра судинна патологія, ніж у хворих без порушення вуглеводного обміну.

5. Необхідно більш активне виявлення осіб із порушенням вуглеводного обміну серед загалу хворих на ішемічну хворобу серця, гіпертонічну хворобу та ожиріння з метою проведення профілактичних заходів.

Список літератури

1. Бондар П.М., Приступлюк О.М., Щербак О.В. и др. Эндокринология. К.: Здоров'я, 2002. 512 с.
2. Тронько М.Д. Государственная программа «Сахарный диабет». Doctor 2003; 5: 9–10.
3. Zanella Maria Tereza, Kohlman Osvaldo, Ribeiro Artur Beltrame. Treatment of obesity hypertension and diabetes syndrome. Hypertension 2001; 38, 3, 2: 705–708.
4. Zowe Julia. Hypertension in diabetes. Austral. Prescriber. 2002; 25, 1: 8–10.
5. Каушанська О.В. Компоненти метаболічного синдрому у хворих з артеріальною гіпертензією. Лікар. справа 2001; 2: 77–80.
6. Escobedo-De-la Peia Jorge, Isbas Sergio, Zischtz Zuinzberg Alberto et al. Higher prevalence of diabetes in hypertensive subjects with body fat distribution. Rev. Invest. Din. 1998; 50, 1: 5–12.
7. Смирнова І.П. Ожиріння. Нова медицина 2004; 3: 17.
8. Целуйко В.И., Чернышов В.А. Метаболический синдром: Монография. Харьков: Гриф, 2002. 247 с.
9. Isomaa Bo, Abngren Peter, Taomi Tinamaija et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2001; 24, 4: 683–689.
10. Van Gaal. Hyperinsulinism, insulin resistance and syndrome X. Glucoscope, 1994: 30.
11. Гришинин М.Н., Галенок В.А., Мазовецкий А.Г. и др. Сравнительный анализ методов определения гликозилированного гемоглобина. Лаб. дело 1988; 2: 19–23.
12. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. Мн.: Беларусь, 1976: 117–120.
13. Чаляло П.П. Нарушение обмена липопротеидов. К.: Здоров'я, 1990. 182 с.
14. Friedewald W.T., Levy R.L., Frederickon D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin. Chem. 1972; 18, 6: 499–502.
15. Методические указания к лабораторным работам по клинической биохимии. Тр. Укр. ин-та усовершенствования врачей (кафедра мед. биохимии). Харьков, 1988: 62–63.
16. Киношенко Ю.Т. Рентгенанатомия сердца. Методы исследования. Общая рентгенсемиотика заболеваний сердечно-сосудистой системы: Учебное пособие. Харьков, 2000. 32 с.
17. Мухорлямов Н.М., Беленков Ю.И. Ультразвуковая диагностика в кардиологии. М.: Медицина, 1981. 157 с.

СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО, ЛИПИДНОГО ОБМЕНОВ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ОЖИРЕНИЕМ

Н.А. Кравчук

Изучено состояние углеводного, липидного обменов, показатели сердечно-сосудистой системы по данным ЭКГ, ЭхоКГ и рентгентелевидения у лиц с гипертонической болезнью в сочетании с ожирением. Установлено, что гипертоническая болезнь в сочетании с ожирением относится к факторам высокого риска развития сахарного диабета II типа. Появление гипергликемии у больных артериальной гипертензией и ожирением увеличивает риск развития кардиальной патологии, в том числе и у лиц до 50 лет.

Ключевые слова: сахарный диабет II типа, артериальная гипертензия, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания.

CONDITION OF CARBOHYDRATE, LIPID EXCHANGE AND CARDIOVASCULAR SYSTEM AT PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY

N.A. Kravchun

The condition of carbohydrate, lipid exchanges, parameters of cardiovascular system is investigated according to an electrocardiogram, Ekhocardiography and rentgentelevision at persons with arterial hypertension in a combination to obesity. It was established, that arterial hypertension in a combination to obesity concerns to factors of high risk of development of a diabetes II types. Occurrence hyperglycaemic at patients with an arterial hypertension and obesity increases risk of development cardial pathologies including at persons till 50 years.

Key words: diabetes II types, arterial hypertension, obesity, cardiovascular diseases.

Поступила 16.02.05

ЗВ'ЯЗОК МІКРОАЛЬБУМІНУРІЇ З ТРАНСФОРМУЮЧИМ ФАКТОРОМ РОСТУ- β 1 І ТКАНИННИМ ІНГІБІТОРОМ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ-1 У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Н.В. Біла, Є.В. Колосов

Харківський державний медичний університет

Встановлено, що підвищення рівня екскреції альбуміну є фактором ризику розвитку гіпертензивного серця. Трансформуючий фактор росту- β 1 може відігравати важливу роль у процесі формування гломерулосклерозу шляхом надмірного утворення колагену екстрацелюлярного матриксу при артеріальній гіпертензії. Відсутність кореляційного зв'язку між тканинним інгібітором металопротеїназ-1 і рівнем екскреції альбуміну дозволяє припустити, що зміна екстрацелюлярного матриксу у нирці при артеріальній гіпертензії не пов'язана з порушенням деградації компонентів сполучної тканини.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, мікроальбумінурія, гіпертензивне серце, трансформуючий фактор росту- β 1, тканинний інгібітор металопротеїназ-1.

За останні роки в розвинутих країнах завдяки ефективному використанню антигіпертензивної терапії вдалося досягти значного зниження смертності пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) від інсульту та ішемічної хвороби серця. У той же час відмічається збільшення кількості ниркових ускладнень більш ніж у 3 рази [1].

Мікроальбумінурія є однією з ранніх ознак ураження нирок при АГ. Визначення мікроальбумінурії (екскреції альбуміну із сечею в межах 30–300 мг/добу; підвищення співвідношення альбумін–креатинін більше 20 мг/г у чоловіків і більше 31 мг/г у жінок) є доступним й інформативним способом оцінки ранньої зміни функції нирок при АГ (рекомендації Європейського товариства артеріальної гіпертензії та Європейського товариства кардіологів, 2003 р.). На цьому етапі ще можлива терапевтична корекція існуючих змін. За даними досліджень [2], наявність мікроальбумінурії або рівня клубочкової фільтрації менш ніж 60 мл/хв вважається одним із факторів ризику розвитку серцево-судинних ускладнень АГ.

Причина ураження нирок при АГ залишається не до кінця вивченою. Окрім підвищення перфузійного тиску в клубочках нирок внаслідок підвищення системного артеріального тиску (АТ) відбуваються зміни базальної мембрани і поверхні подоцитів гломерулярного фільтра, пов'язані з втратою негативного заряду внаслідок зниження вмісту сіалоглікопротеїдів і гепаринсульфатів плазмалеми ендотеліальних вікон [3].

Потім відбуваються необоротні зміни в структурі гломерул в результаті розвитку розповсюдженого нефроангіосклерозу з гіалінозом, склерозу і звуження просвіту привідних артерій з подальшим розвитком стійкої протеїнурії [4].

Однією з основних патогенетичних ланок АГ є тривала активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що призводить до структурного ремоделювання серця, сітківки, нирок, головного мозку шляхом надмірного утворення фіброзної тканини [5]. На клітинному рівні ангіотензин II діє як регулятор продукції фібробластами трансформуючого фактора росту- β 1 (ТФР- β 1). Доведено, що ТФР- β 1 має значний вплив на проліферацію фібробластів і продукцію компонентів екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ), зокрема колагену I та III типів [6]. Деградація колагену ЕЦМ виникає під впливом інтерстиціальних колагеназ, зокрема матриксної металопротеїнази 1-го типу (ММП-1). Найбільш вивченим ферментом, що регулює активність ММП-1, є специфічний тканинний інгібітор металопротеїназ-1 (ТІМП-1).

Втім, існують дані про те, що ТФР- β 1 посилює формування фіброзу не тільки шляхом підвищення кількості фібробластів і стимуляції продукції ними колагену, але й шляхом пригнічення процесу розщеплення колагену, що призводить до надмірного його накопичення.

Багато досліджень ролі ТФР- β 1 у формуванні фіброзу при АГ пов'язано з дослідженням структури і функції міокарда [7, 8]. Однак існують експериментальні досліджен-

ня, в яких вивчається роль ТФР- β 1 у розвитку гломерулосклерозу при АГ [5].

Таким чином, метою даної роботи було вивчення мікроальбумінурії як ранньої ознаки ураження нирок при АГ, зв'язку її зі зміною параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки гіпертензивного серця і виявлення ролі ТФР- β 1 і ТІМП-1 в зміні рівня екскреції альбуміну із сечею.

Матеріал і методи. Обстежено 45 хворих (25 жін. і 20 чол.) з есенціальною АГ, яким не проводилася регулярна антигіпертензивна терапія. Згідно з критеріями Європейського товариства артеріальної гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2003 р.) АГ I ступеня діагностована у 8 (17,7 %) пацієнтів, II — у 25 (55,6 %), III — у 12 (26,7 %). Вік хворих становив від 27 до 71 року. У дослідження не включали хворих із симптоматичною АГ та серцевою недостатністю ІВ, III стадії (за класифікацією М.Д. Стражеска — В.Х. Василенка). До контрольної групи були включені 15 (7 чол. і 8 жін.) практично здорових осіб віком від 27 до 66 років. Концентрації ТФР- β 1 та ТІМП-1 у плазмі крові визначали імуноферментним методом («DRG Instruments GmbH», Німеччина; «BioSource International, Inc.», США, відповідно). Рівень екскреції альбуміну (РЕА) визначали в добовій сечі імуноферментним методом («Альбумін-ІФА», Україна). Мікроальбумінурію діагностували при рівні екскреції альбуміну в межах від 30 до 300 мг/добу.

Всім обстеженим проводилося ехокардіографічне дослідження в М-режимі з парастернального доступу за рекомендаціями Американського ехокардіологічного товариства (ASE) [9]. Масу міокарда лівого шлуночка (ЛШ) обчислювали за формулою Penn Convention [10] з індексацією за площею поверхні тіла. Гіпертрофією лівого шлуночка вважали підвищення індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) понад 125 г/м² у чоловіків і понад 110 г/м² у жінок (рекомендації Європейського товариства артеріальної гіпертензії та Європейського товариства кардіологів, 2003 р.).

Отримані дані статистично оброблені.

Результати подані як середнє значення показника та помилка середнього. Аналіз взаємозв'язків сукупностей даних проводився на підставі оцінки величини коефіцієнта кореляції Пірсона (r). Відмінності між середніми значеннями показників вважалися достовірними при рівні статистичної значущості (p) меншому за 0,05.

Результати та їх обговорення. РЕА в групі хворих на АГ становив (23,13 \pm 2,8) мг/добу

і був вірогідно вище (p<0,05) за відповідний рівень у групі здорових осіб — (6,9 \pm 0,34) мг/добу. Хворих на АГ з наявністю мікроальбумінурії (РЕА — 30,00–108,75 мг/добу) було 11 чоловік (24,4 %), що порівняно з даними літератури [11]. Ці особи були виділені в основну групу. Інші 34 хворих на АГ (75,6 %) були виділені в групу порівняння (РЕА — 0,70–28,42 мг/добу).

Основну групу склали переважно хворі на АГ II–III ступеня, а групу порівняння — хворі на АГ I–II ступеня. Систолічний артеріальний тиск (САТ) у хворих основної групи в середньому становив (175,5 \pm 5,3) мм рт. ст., а діастолічний (ДАТ) — (106,4 \pm 6,2) мм рт. ст. У групі порівняння ці показники становили (165,5 \pm 4,1) і (97,3 \pm 5,2) мм рт. ст. відповідно.

При розподілі хворих з АГ за типами ремоделювання ЛШ за принципом A. Ganau [12] були отримані такі дані. У 7 (15,5 %) пацієнтів відмічалася нормальна геометрія лівого шлуночка (НГЛШ), у 8 (17,8 %) — концентричне ремоделювання ЛШ (КРЛШ), у 18 (40,1 %) — концентрична гіпертрофія ЛШ (КГЛШ), у 12 (27,5 %) — ексцентрична гіпертрофія ЛШ (ЕГЛШ). В основній групі була вірогідно вище частота виявлення гіпертрофії міокарда (наявність КГЛШ і ЕГЛШ), ніж у хворих групи порівняння — відповідно 88 і 58 % (p<0,05).

У загальній вибірці хворих на АГ відмічався позитивний кореляційний зв'язок між РЕА і такими показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки, як ІММЛШ (r=0,5; p<0,05), товщина міжшлуночкової перегородки (r=0,4; p<0,05), товщина задньої стінки ЛШ (r=0,4; p<0,05), відносна товщина міжшлуночкової перегородки (r=0,3; p<0,05), відносна товщина задньої стінки ЛШ (r=0,4; p<0,05). Таким чином, наявність мікроальбумінурії і підвищення РЕА можна вважати фактором ризику розвитку гіпертрофії міокарда.

У сироватці крові хворих основної групи відмічалася вірогідне підвищення рівня ТФР- β 1 і ТІМП-1 у співставленні з показником у хворих групи порівняння (таблиця).

Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ТФР- β 1 і РЕА у хворих на АГ (r=0,47; p<0,05). Таким чином, можна припустити, що ТФР- β 1 відіграє важливу роль у формуванні структурно-функціональних змін гломерул. Це підтверджує дані, отримані експериментально з використанням моделі гіпертензивної нирки щура шляхом хронічного підвищення циркулюючого альдостерону. При дослідженні нирок відмічався дифузний фіброз як у корковій, так і в медулярній речовині нирок,

Показники РЕА, ТФР- β 1 і ТІМП-1 в обстежених осіб

Показник	Група обстежених		
	основна (n=11)	порівняння (n=34)	контрольна (n=15)
РЕА, мг/добу	47,63 \pm 5,02*	12,91 \pm 2,06**	6,90 \pm 0,34
ТФР- β 1 у сироватці крові, нг/мл	23,48 \pm 0,64*	18,32 \pm 1,50**	14,12 \pm 2,28
ТІМП-1 у сироватці крові, нг/мл	419,24 \pm 4,90*	398,20 \pm 6,13**	376,42 \pm 25,34

Примітка. $p < 0,05$ при порівнянні показників: * основної групи і групи порівняння; ** групи порівняння і контрольної.

значне підвищення щільності рецепторів до ангіотензину II і експресії мРНК ТФР- β 1 і колагену I типу [5].

Стимулюючий вплив ТФР- β 1 на зниження деградації колагену ЕЦМ реалізується шляхом стимуляції продукції ТІМП-1, що призводить до зниження рівня ММП-1 [13]. У хворих на АГ було виявлено вірогідне підвищення рівня ТІМП-1 у порівнянні з рівнем у осіб контрольної групи [(402,56 \pm 24,60) проти (376,42 \pm 25,34) нг/мл; $p < 0,01$]. Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ТФР- β 1 та ТІМП-1 у сироватці крові хворих на АГ ($r = 0,37$; $p < 0,01$).

Зв'язку між ТІМП-1 і РЕА у хворих АГ не виявлено. За даними літератури [14], вплив ТФР- β 1 на компоненти ЕЦМ інтактних нирок щурів було вивчено в експерименті. Нирки щурів були оброблені розчином, що містить людський ТФР- β 1. В результаті було виявлено значне підвищення мРНК фібронектину, гепаринсульфатів, ламініну, колагену III і IV типів і ММП-9. Значущих змін вмісту мРНК тканинних інгібіторів матриксних металопротеїназ і ММП-1 виявлено не було. З урахуванням отриманих даних можна припустити, що при АГ безпосередньо в нирці процес гломерулосклерозу і тубулоінтерстиціального фіброзу від-

бувається в основному через стимулюючу дію ТФР- β 1 на синтез колагену. Впливу на зниження деградації компонентів ЕЦМ шляхом активації ТІМП-1 не відбувається.

Висновки

1. Позитивний кореляційний зв'язок між рівнем екскреції альбуміну й індексом маси міокарда лівого шлуночка, а також переважна більшість в основній групі хворих з гіпертрофією міокарда лівого шлуночка є підтвердженням того, що підвищення рівня екскреції альбуміну є фактором ризику розвитку гіпертензивного серця.

2. Виявлене підвищення концентрації трансформуючого фактора росту- β 1 у хворих на артеріальну гіпертензію, а також позитивний кореляційний зв'язок з рівнем екскреції альбуміну можуть відображати роль трансформуючого фактора росту- β 1 у процесі розвитку гломерулосклерозу шляхом надмірного утворення колагену екстрацелюлярного матриксу.

3. Відсутність кореляційного зв'язку між тканинним інгібітором металопротеїназ-1 і рівнем екскреції альбуміну дозволяє припустити, що зміна екстрацелюлярного матриксу у нирці при артеріальній гіпертензії не пов'язана з порушенням деградації компонентів даного матриксу.

Список літератури

1. Преображенский Д.В., Маренич А.В., Романова Н.Е. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение. Рос. кардиол. журн. 2000; 3: 56–58.
2. Chobanian A., Bakris G.L., Black H.R. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. J. Am. Med. Assoc. 2003; 289: 2560–2572.
3. Титов В.Н., Тарасов А.В. Микроальбуминурия: патофизиология, диагностическое значение и методы исследования. Тер. архив 1988; 60, 6: 134–140.
4. Тарасов А.В., Соколова Р.И., Арабидзе Г.Г., Волкова Е.И., Титов В.Н. Экскреция индивидуальных белков с мочой в сопоставлении с данными морфологического исследования биоптатов почек у больных артериальной гипертонией. Тер. архив 1989; 61, 4: 119–123.
5. Yao Sun, Jiakun Zhang. Local Angiotensin II and Transforming Growth Factor- β 1 in Renal Fibrosis of Rats. Hypertension 2000; 35: 1078–1086.
6. Ford C.M., Li S., Pickering J.C. Angiotensin II stimulates collagen synthesis in human vascular smooth muscle cells. Involvement of the AT1 receptor, transforming growth factor- β and tyrosine phosphorylation. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1999; 19: 1843–1851.
7. Fumitaka Kuwahara, Hisashi Kai, Keisuke Tokuda. Transforming growth factor- β function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats. Circulation 2002; 106 (1): 130–138.

8. *Stefan Hein, Eyal Arnon, Sawa Kostin.* Progression from Compensated Hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart. *Circulation* 2003; 107: 984–991.
9. *Devereux R.B., Lutas E.M., Casale P.N.* Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1984; 4: 1222–1230.
10. *Devereux R.B., Reichek N.* Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613–618.
11. *Tania Torres Rosa, Paolo Palatini.* Clinical value of microalbuminuria in hypertension. *J. of Hypertension* 2000; 18: 645–654.
12. *Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al.* Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19: 1550–1558.
13. *Edwards D.R., Murphy G., Reynolds J.J.* TGF- β modulates the expression of collagenase and metalloproteinase inhibitor. *EMBO J.* 1987; 6: 1899–1904.
14. *Douthwait J.A., Jonson T.S., Haylor J.L.* Effects of transforming growth factor- β 1 on renal extracellular matrix components and their regulating proteins. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 2109–2119.

СВЯЗЬ МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ С ТРАНСФОРМИРУЮЩИМ ФАКТОРОМ РОСТА- β 1 И ТКАНЕВЫМ ИНГИБИТОРОМ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ-1 У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Н.В. Беляя, Е.В. Колосов

Установлено, что повышение уровня экскреции альбумина является фактором риска развития гипертензивного сердца. Трансформирующий фактор роста- β 1 может играть важную роль в процессе формирования гломерулосклероза путем избыточного образования коллагена экстрацеллюлярного матрикса при артериальной гипертензии. Отсутствие корреляционной связи между тканевым ингибитором металлопротеиназ-1 и уровнем экскреции альбумина дает возможность предположить, что изменение экстрацеллюлярного матрикса в почке при артериальной гипертензии не связано с нарушением деградации компонентов соединительной ткани.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, микроальбуминурия, гипертензивное сердце, трансформирующий фактор роста- β 1, тканевой ингибитор металлопротеиназ-1.

RELATION OF MICROALBUMINURIA TO TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β 1 AND TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASES-1 IN HYPERTENSIVE PATIENTS

N.V. Belaya, E.V. Kolosov

It was determined, that increasing albumin excretion rate is the risk factor of development hypertensive heart. Transforming growth factor- β 1 can take part in glomerulosclerosis forming by way of excessive accumulation extracellular matrix collagen in case of arterial hypertension. Absence of correlation between tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and albumin excretion rate allows to suppose that disorders of extracellular kidney matrix on hypertension do not accompanied with changes of connective tissue components degradation.

Key words: arterial hypertension, microalbuminuria, hypertensive heart, transforming growth factor- β 1, tissue inhibitor metalloproteinases-1.

Поступила 21.06.05

ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ X И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

Харприт Сингх Хира, Салех С.Х. Нажар, А.Н. Шелест

Харьковский государственный медицинский университет

Проведено исследование 65 пациентов с хронической сердечной недостаточностью II–III ФК по NYHA и признаками метаболического синдрома X. В результате исследования было установлено, что инсулинорезистентность и нарушения толерантности к глюкозе представляют собой единое связующее звено всех составляющих метаболического синдрома X — артериальной гипертензии, дислипидемии, и являются причиной развития гипертрофии миокарда левого желудочка и прогрессирования хронической сердечной недостаточности. Этот факт необходимо учитывать при назначении лечения. Антигипертензивный препарат «Лизиноприл», не имеющий негативного влияния на показатели углеводного обмена, в комбинации со статинами и «Триметазидином» является препаратом выбора для больных, страдающих ХСН с метаболическим синдромом X.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, метаболический синдром X, инсулинорезистентность, дислипидемия, гипертрофия миокарда левого желудочка.

В последнем веке II тысячелетия массовыми видами патологии стали атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет II типа, ожирение. Самой частой причиной инвалидизации и смертности являются осложнения атеросклероза и гипертонической болезни: ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда, ишемический инсульт, атеросклероз сосудов нижних конечностей, в том числе и у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. Существенно, что все указанные виды патологии обнаруживают взаимосвязь и часто развиваются у одного и того же больного — так называемые болезни цивилизации. Некоторые авторы придерживаются точки зрения о единой этиологии всей группы заболеваний, связанных с метаболическим синдромом X [1, 2].

Интерес к проблеме метаболического синдрома X возник более 80 лет назад. Еще в 1922 году профессор Г.Ф. Ланг отмечал наличие тесной связи артериальной гипертензии с ожирением, нарушением углеводного обмена, подагры. У таких больных очень рано развиваются ишемическая болезнь сердца, ХСН и атеросклероз коронарных сосудов с тяжелым и прогностически неблагоприятным течением ИБС.

В 1988 году G. Reaven выдвинул гипотезу, согласно которой инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, АГ, атерогенная дислипидемия и ИБС являются при-

знаками единого патологического состояния, которое он предложил называть «метаболический синдром X». В настоящее время под этим термином понимают комплекс метаболических и гемодинамических нарушений, основным клиническим проявлением которого являются ожирение, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет II типа, дислипидемия и АГ.

Согласно современным представлениям, в механизме развития данного синдрома и связанных с ним заболеваний принимают участие фактор снижения чувствительности тканей к инсулину, поэтому он имеет еще одно название — синдром инсулинорезистентности (ИР) [3]. Представление об участии ИР в патогенезе перечисленных выше заболеваний открывают дополнительные возможности для их профилактики и лечения. Однако большой круг принципиальных вопросов в настоящее время остается невыясненным. В связи с этим нам представляется интересным провести анализ современного состояния проблемы связи дислипидемии и ХСН при метаболическом синдроме X и разработки патогенетически обоснованных схем лечения.

Целью настоящей работы явилось изучение липидного профиля и его связи с показателями углеводного обмена и кардиогемодинамики при ХСН у больных с метаболическим синдромом X и их терапевтическая коррекция.

Материал и методы. В исследование включены 25 мужчин в возрасте от 52 до 73 лет и 40 женщин в возрасте от 48 до 73 лет с признаками хронической сердечной недостаточности II–III функционального класса (ФК) по NYHA — одышка, отеки нижних конечностей, сердцебиение, слабость при физической нагрузке. У всех пациентов наличествовали признаки избыточной массы тела (учитывая индекс массы тела и соотношение размеров талии и бедер), абдоминальное ожирение, гипертоническая болезнь (ГБ), у части больных — сахарный диабет II типа, прочие больные не страдали сахарным диабетом.

Все пациенты находились на лечении в городской клинической больнице № 27 г. Харькова по поводу ИБС и гипертонических кризов: из них у 29 больных, страдающих типичными приступами стенокардии напряжения, был диагностирован диффузный кардиосклероз без инфаркта миокарда в анамнезе; у 36 пациентов документирован ранее перенесенный инфаркт миокарда (у 22 — крупноочаговый, у 14 больных — мелкоочаговый). У всех больных в анамнезе отмечалась гипертоническая болезнь более 5 лет.

Наблюдение больных продолжалось в течение месяца. Пробы крови из локтевой вены брали в утренние часы строго натощак (после 12 часов голодания) в состоянии покоя и положении сидя.

В исследовании определяли уровень систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) на правой руке, антропометрические показатели: рост, массу тела, обхват талии (ОТ) и бедер (ОБ), содержание в крови общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) иммуноферментным методом (наборы «Cholesterol Ligukolor»), триглицеридов (ТГ) иммуноферментным методом (набор «Triglycerides GPO», Германия). Уровень глюкозы определяли в сыворотке крови глюкооксидантным методом с помощью наборов «Филист-диагностика» (Украина). Показатели внутрисердечной гемодинамики оценивали с помощью эхокардиографа «Радмир» (Украина).

Для характеристики массы использовали индекс массы тела, рассчитываемый как отношение массы тела (в килограммах) к росту (в метрах), возведенному в квадрат: $ИМТ = (масса, кг) / (рост, м^2)$. О распределении подкожной жировой клетчатки судили по отношению ОТ/ОБ [4]. Инсулин в сыворотке крови определялся методом РИО-ИНС-ПГ125J. Набор реактивов радиоиму-

нологического определения (Беларусь, паспорт № 76, № серии 0360405).

В качестве факторов риска рассматривали наличие гиперлипидемии, высокое АД, избыточность массы тела, абдоминальный тип распределения жировой клетчатки, наличие сахарного диабета.

Критерии нарушенных значений изучаемых показателей следующие:

Артериальная гипертензия:

САД ≥ 140 мм рт. ст.

ДАД ≥ 90 мм рт. ст.

Избыточная масса тела (ИМТ) $> 29,0$ кг/м²

Абдоминальный тип ожирения: ОТ/ОБ $> 0,8$

Критерии дислипидемии:

общий ХС ≥ 190 мг/дл (5,0 ммоль/л)

ХС ЛПНП ≥ 115 мг/дл (3,6 ммоль/л)

ТГ ≥ 180 мг/дл (2,0 ммоль/л)

ХС ЛПВП < 43 мг/дл (1,1 ммоль/л)

Результаты. Различия гемодинамических и биохимических показателей в зависимости от уровня инсулина представлены в табл. 1. Больные были разделены на 2 группы: в I группе уровень инсулина составил 0,4–12,5 мкЕд/мл, во II — 4,5–56,2 мкЕд/мл.

Отмечалась тенденция к высокому уровню САД, ДАД у больных II группы по сравнению с I группой. ИМТ был достоверно высок у больных II группы по сравнению с I группой. Также показатель ОТ/ОБ (признак абдоминального ожирения) был высок во II группе. Анализ липидного спектра показал тенденцию к высокому уровню общего ХС и ТГ, значения которых практически достигли максимальных величин во II группе, тогда как наиболее достоверно низкие уровни ХС ЛПВП имели больные II группы. Анализ показателей углеводного обмена показал, что концентрация глюкозы и инсулина натощак оказались достоверно более высокими во II группе.

Наши исследования в зависимости от инсулинорезистентности и гиперинсулинемии показали, что гиперинсулинемия ассоциируется с гиперлипидемией и является фактором риска атеросклероза, в частности предиктором развития осложнений ИБС и ХСН, что совпадает с литературными данными [5–7].

Однако J. Caro (1991) показал, что инсулинорезистентность может быть обуслов-

Таблица 1. Антропометрические параметры, показатели липидного обмена у больных с метаболическим синдромом X и XCH в зависимости от уровня инсулина в сыворотке крови натощак

Показатель	Уровень инсулина натощак, мкЕд/мл	
	I группа (0,4–12,5)	II группа (4,5–56,2)
Возраст, годы	62,5±3,1	61,4±5,2
ИМТ, кг/м ²	22,8±0,4	32,2±0,7*
ОТ/ОБ	0,90±0,02	0,98±0,01*
САД, мм рт. ст.	146,5±2,9	158,1±3,6*
ДАД, мм рт. ст.	88,4±1,8	95,1±1,9*
ХС общий, мг/дл	200,4±5,6	232,0±9,1
ТГ, мг/дл	97,6±11,2	203,6±18,3*
ХС ЛПНП, мг/дл	128,4±7,4	148,6±8,0*
ХС ЛПВП, мг/дл	46,1±1,3	42,2±1,1*
Глюкоза натощак, мг/дл	82,4±4,2	98,3±4,8*
Инсулин натощак, мкЕд/мл	5,9±1,1	14,6±0,5*

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 * $p < 0,05$ между сравниваемыми группами.

лена наличием центрального типа ожирения, поскольку ожирение является важным компонентом метаболического синдрома X [8].

Известно, что следствием нарушения липидтранспортной системы при атеросклерозе является холестеринемия за счет ХС липопротеидов низкой плотности. Однако инсулинорезистентность ассоциируется в основном с гипертриглицеридемией, сопряженной со снижением уровня ХС ЛПВП.

В нашем исследовании усиление инсулинорезистентности сопряжено с повышением как уровня триглицеридов, так и общего ХС и ХС ЛПНП. Известно, что АГ в 40–60 % случаев сопряжена с инсулинорезистентностью. Инсулинорезистентность

может повлиять на развитие и формирование АГ как напрямую, так и через другие компоненты, например увеличение концентрации свободных жирных кислот. Нами показано, что САД и ДАД имеют одинаковую тенденцию к высоким значениям при выраженной гиперинсулинемии. Таким образом, инсулинорезистентность играет роль связующего звена между определенными факторами риска атеросклероза и в комплексе ухудшает показатели липидного профиля. К числу факторов риска, объединяемых вокруг инсулинорезистентности, относятся абдоминальный тип ожирения, повышенный уровень ТГ, общего ХС, ХСЛПНП, сопряженный со снижением ХС ЛПВП, наличие АГ и др.

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных с метаболическим синдромом X и XCH в зависимости от ИМТ

Показатель	I группа (ИМТ 24–30 кг/м ²)	II группа (ИМТ > 30 кг/м ²)
Возраст, годы	64,4±2,7	62,8±5,1
ИМТ, кг/м ²	24,02±0,50	34,9±0,9*
ОТ/ОБ	0,94±0,06	0,99±0,08*
САД, мм рт. ст.	170,04±6,40	184,1±2,3*
ДАД, мм рт. ст.	99,88±4,03	104,96±1,12*
ХС общий, ммоль/л	6,99±0,42	7,11±0,20
ТГ, ммоль/л	1,98±0,60	3,22±0,08*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,38±0,50	1,18±0,12
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,05±0,20	6,89±0,10*
Инсулин натощак, мкЕд/мл	18,38±8,33	32,12±6,48*

В табл. 2 представлены полученные результаты в зависимости от ИМТ. В I группе ИМТ составила 24–30 кг/м², во II — более 30 кг/м².

Показатели САД и ДАД были выше во II группе, по сравнению с I группой. Уровень общего ХС у больных во II группе был достоверно выше по сравнению с I группой, тогда как уровень ТГ был достоверно более высоким также во II группе по сравнению с I. Высокая концентрация ТГ во II группе сопровождалась снижением уровня ХС ЛПВП.

Уровень глюкозы натощак был высоким у больных во II группе в сравнении с I группой, тогда как концентрация инсулина натощак достоверно выше во II группе в сравнении с I группой.

Нами проведены исследования в зависимости от ИМТ (до 30 кг/м² и более) и повышения уровня инсулина натощак. Корреляционный анализ показал ассоциацию гиперлипидемии, уровня ТГ, общего ХС, ХС ЛПВП с гиперинсулинемией. По-видимому, избыточная масса жировой ткани в абдоминальной области связана с проявлением метаболического синдрома X. Высокая концентрация свободных жирных кислот (СЖК) в крови воротной вены, обусловленная повышенной липолитической активностью большой по массе абдоминально локализованной жировой ткани, индуцирует одновременно гипергликемию и гиперинсулинемию [9].

Это является возможным механизмом развития метаболического синдрома X.

Если учесть связь гиперинсулинемии и АГ, то рассмотренный механизм с участием СЖК оказывается тем метаболическим звеном, которое объединяет перечисленные компоненты в единый синдром. Данные, полученные нами, свидетельствуют о том, что ожирение, особенно его абдоминальный тип, может оказаться звеном, углубляющим развитие инсулинорезистентности. Этим объясняется тот факт, что у больных с инсулинорезистентностью больший риск развития атеросклероза и ИБС, и усугубляется прогрессирование хронической сердечной недостаточности.

Полученные результаты в зависимости от гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) представлены в табл. 3. Группы были разделены в зависимости от наличия или отсутствия признаков гипертрофии миокарда левого желудочка.

Известно, что повышенная вариабельность АД связана с поражением органов-мишеней (I. Frattola et al., 1993) и играет опережающую роль в ухудшении диастолической функции. В нашем исследовании показано повышение КДР и КДО, которое имеет прямую корреляцию с САД и ДАД при гипертрофии миокарда левого желудочка. Также было выявлено повышение ММЛЖ и ФВ при ГЛЖ.

Таблица 3. Показатели эхокардиографии, антропометрические параметры, показатели липидного и углеводного обмена у больных ХСН с метаболическим синдромом X в зависимости от гипертрофии миокарда левого желудочка

Показатель	Группа с ГЛЖ	Группа без ГЛЖ
Возраст, годы	65,80±6,20	61,40±3,40
ИМТ, кг/м ²	33,86±2,02	26,46±0,42*
ОТ/ОБ	0,89±0,40	0,91±0,30
ОХС, ммоль/л	6,84±0,26	4,92±0,39*
ТГ, ммоль/л	2,06±0,54	2,12±0,06
ММЛЖ, г	199,00±6,22	149,50±6,24*
ИММЛЖ	110,17±4,31	84,47±3,42*
Относительная толщина стенки миокарда ЛЖ	0,51±0,36	0,46±0,28*
КДР, см	6,70±0,34	4,19±0,35*
КДО, мл	156,80±7,70	140,60±5,80*
ФВ, %	52,80±4,23	62,98±2,33*
САД, мм рт. ст.	184,68±4,01	170,12±3,98*
ДАД, мм рт. ст.	107,80±4,70	94,44±2,40*
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,01±0,20	4,92±0,30
Инсулин натощак, мкЕд/мл	40,02±6,22	30,70±7,61

Как известно, на диастолическую функцию влияют гемодинамические условия функционирования сердечной мышцы, а именно пред- и постнагрузка. Так, при повышении постнагрузки, а именно показателей, характеризующих нагрузку давлением, — индекса времени и индекса площади, ухудшаются диастолические показатели (SE/SA, IVRT) [7]. С учетом теоретических предпосылок о влиянии избыточной массы тела на диастолические показатели в нашем исследовании была выявлена корреляция между величиной ИМТ и показателями, характеризующими диастолическую функцию, а также уровнем инсулина натощак и общего ХС.

Лечение гипер- и дислипидемии при ХСН у больных метаболическим синдромом Х проводили комбинацией: симвастатин + лизиноприл + триметазидин MR на фоне базовой терапии диуретиками, карведилолом, аспирином и нитратами. Также применяли диетотерапию.

Комбинированная терапия на протяжении 4–6 недель вызвала изменение показателей липидного спектра крови, снизила риск возникновения серьезных осложнений ИБС (инфаркт миокарда, повторный инфаркт, смерть), препятствовала прогрессированию ХСН. Комбинированная терапия оказывала положительный эффект на липидный профиль, общий ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, незначительно уменьшала уровень ТГ.

Антигипертензивный препарат «Лизиноприл», учитывая его хорошую переносимость и отсутствие негативного влияния на состояние углеводного и липидного обмена, оказывает позитивное влияние на диастолическую функцию миокарда. Можно считать, что «Лизиноприл» в комбинации с другими является препаратом выбора при лечении артериальной гипертензии у больных, страдающих ХСН с метаболическим синдромом Х. Как известно, иАПФ являются единственной группой антигипертензивных препаратов, которые могут снижать толерантность к глюкозе при лечении АГ,

а также ХСН у больных метаболическим синдромом Х.

Таким образом, комбинированная терапия (статины, иАПФ и триметазидин) может быть рекомендована больным со смешанной гипер- и дислипидемией, высоким риском ИБС и при ХСН с метаболическим синдромом Х.

Диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка на фоне АГ и нарушения углеводного и липидного обмена у больных метаболическим синдромом Х приводит к тяжелой ХСН. При всех состояниях, входящих в метаболический синдром, отмечалось увеличение размеров сердца, дилатация его камер, гипертрофия миокарда и уменьшение фракции выброса левого желудочка у больных с ожирением, что обусловлено энергодинамической недостаточностью сердца вследствие гормонально-метаболических расстройств [10, 11].

Выводы

1. Метаболический синдром Х развивается не только в ответ на гемодинамическую нагрузку (повышение АД), но и является следствием гиперинсулинемии, которая ведет к диастолической дисфункции левого желудочка и прогрессированию ХСН.

2. Комбинированная терапия дает хороший клинический эффект, улучшает показатели диастолической функции миокарда левого желудочка, уменьшает массу миокарда левого желудочка, КДР, КДО, снижает САД и ДАД, улучшает липидный профиль (общий ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, тенденцию к снижению ТГ) у больных с метаболическим синдромом.

3. У больных с метаболическим синдромом Х выявляют нарушение диастолической функции миокарда левого желудочка по гипертрофическому типу, ремоделирование миокарда ЛЖ. Гиперхолестеринемия коррелирует с ухудшением диастолической функции ЛЖ, что, возможно, связано с наличием атеросклеротического поражения коронарных артерий и преходящей ишемией миокарда ЛЖ.

Список литературы

1. Baillie G.M., Sherer J.T., Weart C.W. Insulin and coronary artery disease: is syndrome X the unifying hypothesis? Review. *Annals of pharmacotherapy* 1998; 32, 2: 233–247.
2. Karam J.H. Type 2 diabetes and syndrome X. Pathogenesis and glycaemic management. Review. *Endocrinology & metabolism clinics of North America* 1992; 21, 2: 329–350.
3. De Fronzo R.A., Ferrznnini E. Syndrome of Insulin Resistance. *Diabet. Care* 1991; 14, 3: 173–194.
4. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of Second joint task force of the European and other societies on coronary prevention. *Eur. Heart.* 1998; 19: 1434–1503.
5. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Amer. J. Cardiology* 1986; 57: 450–458.

6. Kannel W.B., Castelli W.P., McNamara M.P. The coronary profile: 12-year follow-up in Framingham Study. *J. Occup. Med.* 1987; 9: 611–619.
7. Целуйко В.И., Радченко О.В., Киношенко К.Ю. Диастолическая функция левого желудочка сердца у больных метаболическим синдромом X. *Укр. кардіол. журн.* 2004; 3: 30–33.
8. Caro J. Insulin resistance in obese and non obese man. *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.* 1991; 73: 691–695.
9. Felber J.P. et al. Insulin resistance in obesity. *Diabetologia* 1995; 1: 1220–1228.
10. Стронгин А.Г., Починка И.Г. Особенности хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология* 2005; 2: 33–36.
11. Амосова Е.Н., Мясников Г.В., Бойчак М.П., Медведь Я.И., Сидорова Н.Н. Структурно-функциональные изменения желудочков сердца у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с метаболическим синдромом и возможности их коррекции с помощью агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина. *Укр. кардіол. журн.* 2002; 2: 60–64.

ГИПЕРЛІПІДЕМІЯ ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ X ТА ЇХ ТЕРАПЕВТИЧНА КОРЕКЦІЯ

Harpreet Singh Xira, Saleh S.H. Najjar, O.M. Shelest

Проведено дослідження 65 пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю II–III ФК за NYHA і ознаками метаболічного синдрому X. У результаті досліджень було встановлено, що інсулінорезистентність і порушення толерантності до глюкози являють собою єдину ланку, що поєднує усі складові частини метаболічного синдрому X — артеріальну гіпертензію, гіперліпідемію, і є причиною розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка і прогресування хронічної серцевої недостатності. Цей факт необхідно урахувати при призначенні лікування. Антигіпертензивний препарат «Лізиноприл», що не має негативного впливу на показники вуглеводного обміну, у комбінації із статинами та «Триметазидином» є препаратом вибору для хворих, що страждають на хронічну серцеву недостатність з метаболічним синдромом X.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, метаболічний синдром X, інсулінорезистентність, дисліпідемія, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка.

HYPERLIPIDEMIAS, INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND METHABOLIC SYNDROME AND THEIR CORRECTION THERAPY

Harpreet Singh Heera, Saleh S.H. Najjar, A.N. Shelest

Chronic heart failure (CHF) of II–III functional class (NYHA) and methabolic syndrome X has been studied in 65 patients. In our results study — insulin resistance and disordered glucose tolerance has one connected link of components of methabolic syndrome X — arterial hypertension, dyslipidemia and are cause of development of level left ventricular hypertrophy and progression of CHF. This fact is necessary take into account in appointment of therapy. Antihypertensive medicine lizinopril has'nt negative influence on level of performance carbohydrate metabolism, in componation with statines and trimetazidine. This is an medication alternative for patients CHF and metabolic syndrome X.

Key words: chronic heart failure, metabolic syndrome X, left ventricular hypertrophy myocardial, hyperlipoproteidemias.

Поступила 27.05.05

ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА І З АНЕВРИЗМОЮ АОРТИ

*С.В. Іваннікова, М.В. Князєва**

*Харківська обласна клінічна лікарня МОЗ України
ГО «Нове мислення у медицині»

**Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна*

Порівняно характеристики перекисного окиснення ліпідів (концентрації дієнових кон'югат, малонового діальдегіду), загальної антиоксидантної активності, ліпідного спектра в сироватці крові хворих на гострий інфаркт міокарда в динаміці та аневризму аорти з загрозою розриву. Виявлено східність, що дозволяє припустити подібні патогенетичні механізми виникнення даних захворювань. Використання показників перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи як доповнення до біохімічного комплексу діагностики розриву аневризми аорти обговорюється.

Ключові слова: аорта, аневризма, перекисне окиснення ліпідів, інфаркт міокарда.

Перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) належить до універсальних неспецифічних реакцій, які беруть участь у патогенезі багатьох захворювань та нерідко визначають їх перебіг і прогноз. Оксидативний стрес у теперішній час зараховано до найважливіших чинників серцево-судинних захворювань, в тому числі й гострого інфаркту міокарда (ГІМ). Не можна виключити й того факту, що інтенсифікація ПОЛ з одночасним зниженням активності антиоксидантної системи (АОА) в стінці аорти є частиною механізму руйнування сполучної тканини в аорті при аневризмі останньої (АА) з загрозою розриву. За даними [1, 2], підвищення концентрації дієнових кон'югат (ДК) — первинних молекулярних продуктів ПОЛ — спостерігається раніше багатьох лабораторних показників захворювання та в деяких випадках майже випереджає його клінічну картину. Визначення ДК є чутливим тестом на появу гідроперекисів поліненасичених жирних кислот в біологічному матеріалі. Крім того, активація процесів ПОЛ збільшує руйнування еритроцитів, в решті решт призводить до підвищення агрегаційних властивостей клітин крові. В той же час значне зниження ПОЛ порівняно з нормою може бути негативною прогностичною ознакою. Вивчення процесів ПОЛ і АОА при ГІМ і АА з загрозою розриву може додати розглянуті нами в попередніх роботах питання щодо біохімічного комплексу діагностики розриву аорти [1, 2] і тому є дуже актуальним.

Мета дослідження — вивчення процесів ПОЛ та АОА у хворих на ГІМ та АА з загрозою розриву на основі визначення рівнів

ДК, малонового діальдегіду (МДА), ліпідного спектра, загальної АОА в сироватці крові, пошук біохімічних критеріїв розриву стінки аорти.

Матеріал і методи. Обстежено 29 хворих на ГІМ чоловіків 50–76 років на 1-шу, 3-тю, 5-ту, 7-му, 10-ту, 20-ту, 30-ту добу після приступу, 13 хворих з діагнозом аневризми аорти із загрозою розриву і 15 донорів без судинної патології тієї ж вікової групи. В сироватці крові визначали концентрацію ДК і МДА методом [3], АОА методом [4], ліпідний спектр методом тонкошарової хроматографії.

Статистичну обробку біохімічних даних здійснювали з урахуванням критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Нами встановлено, що в сироватці крові хворих на ГІМ у 1-шу добу спостерігається зниження вмісту ДК на 30 % порівняно з контрольним значенням, тенденція до зниження АОА, але ж значення МДА сягає контрольного рівня. Ліпідний спектр характеризується підвищеним до 200–215 % рівнем холестерину (ХС), зниженням вмісту тригліцеридів (ТГ), фосфоліпідів (ФЛ) та вільних жирних кислот (ВЖК) на 20–35 %. На 3-тю добу після приступу ГІМ (на відміну від 1-ї доби) в сироватці крові хворих спостерігали підвищення рівнів ДК, АОА, ВЖК та різке (на 50–60 % у порівнянні з показником у донорів) зниження рівня МДА і вмісту ефірів холестерину (ЕХС). На 5-ту добу ГІМ в той час як рівні МДА, ВЖК, ХС, ФЛ відповідали їх значенням на 3-тю добу, рівні ДК і АОА знизились на 10–20 % у порівнянні з контролем, вміст ТГ зменшився таким

чином, що становив приблизно 10 % контрольного значення. На 7-му і 10-ту добу в сироватці крові хворих на ГІМ рівні ДК і АОА значно знизились у порівнянні з контролем і значеннями на 5-ту добу, в той час як вміст МДА збільшився на 20–50 %. На 20-ту і 30-ту добу в сироватці крові хворих на ГІМ спостерігали підвищення вмісту ДК в 2,5–4,0 рази у порівнянні з контролем, зниження рівня МДА, тенденцію до підвищення АОА. Ліпідний спектр характеризувався зниженням вмісту ФЛ, ЕХС, ТГ та підвищенням рівня ХС і ВЖК. В сироватці крові хворих на АА із загрозою розриву спостерігали зниження вмісту ДК на 35–40 % у порівнянні з контролем, АОА — на 15–20 %, підвищення рівня МДА на 25–40 %. В ліпідному спектрі спостерігались зниження рівнів ФЛ і ХС на 15–20 %, ТГ — на 35–40 % на тлі підвищення в 2,5–4,0 рази вмісту ХС та ВЖК.

Таким чином, для хворих на ГІМ з 1-ї до 20-ї доби після приступу характерні фазові зміни процесів ПОЛ та АОА в сироватці крові. Вочевидь, найбільш небезпечними в плані «руйнування» тканин серця і судин є ситуації, при яких вміст перекисів в сироватці крові хворих підвищений у порівнянні з контролем (наприклад на 7-му і 10-ту

добу), а активність компенсуючої ці процесу антиоксидантної системи є зниженою. Східність напрямку змін при АА із загрозою розриву та ранніх строках ГІМ після ангінозного приступу дає підставу вважати, що в патогенезі ГІМ та розриву АА беруть участь загальні патогенетичні механізми, що призводять до деструктивних процесів в тканинах серцево-судинної системи. Обговорюється можливість включення визначення ДК, МДА, АОА до запропонованого попередньо біохімічного комплексу діагностики розриву АА.

Висновки

Для хворих на гострий інфаркт міокарда з 1-ї до 20-ї доби після приступу характерні фазові зміни процесів перекисного окиснення ліпідів та активності антиоксидантної системи в сироватці крові. Інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів на 7-му і 10-ту добу при гострому інфаркті міокарда перевищує активність антиоксидантної системи. Характеристики перекисного окиснення ліпідів і активності антиоксидантної системи в сироватці крові при аневризмі аорти із загрозою розриву наближаються до таких на ранніх строках гострого інфаркту міокарда.

Список літератури

1. Князева М.В., Бабаєва О.І., Гончарова Л.С., Іваннікова С.В. Значення показників сполучної тканини в біологічних рідинах у діагностиці розриву аневризми аорти. Клініч. фармація 2002; 6, 1: 23–27.
2. Князева М.В., Бабаєва О.І., Володось Н.Л., Іваннікова С.В. Особливості обміну соединительной ткани при аневризме аорты с угрозой ее разрыва. Проблемы медичної науки та освіти 2002; 3: 10–12.
3. Yoshihara et al. Clin. Chem. Acta 1978; 84: 1–9.
4. Теселкин Ю.О., Комаров О.С., Владимиров Ю.А., Клебанов Г.И., Бабенкова И.В. и др. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов. Лаб. дело 1988; 5: 59–62.

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И АНЕВРИЗМОЙ АОРТЫ

С.В. Иванникова, М.В. Князева

Сравнены характеристики перекисного окисления липидов (концентрации диеновых конъюгат и малонового диальдегида), общей антиоксидантной активности, липидного спектра в сыворотке крови больных острым инфарктом миокарда в динамике и аневризмой аорты с угрозой разрыва. Выявлено сходство, что позволяет предположить подобность патогенетических механизмов возникновения данных заболеваний. Использование показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в качестве дополнения к биохимическому комплексу диагностики разрыва аневризмы аорты обсуждается.

Ключевые слова: аорта, аневризма, перекисное окисление липидов, инфаркт миокарда.

PEROXIDE LIPID ACIDIFICATION AT PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND AORTIC ANEURISM

S.V. Ivannikova, M.V. Knyazeva

The characteristics of myocardial infarction, general antioxidant activity, lipid spectrum in the blood serum of the patients with myocardial infarction in dynamics and the patients with aortic aneurism with rupture threat have been compared. It was proved the similarity, that allows to propose the similarity in pathogenetic mechanism of these diseases. The use of the indexes of myocardial infarction and aortic aneurism as a compliment to a biochemical complex of aortic aneurism rupture diagnosis is being taken into consideration.

Key words: aorta, aneurism, peroxide lipids' oxidation, myocardial infarction.

Поступила 07.06.05

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ И ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ю.Н. Мозговая

Харьковский государственный медицинский университет

Обследовано 124 пациента с хронической сердечной недостаточностью I–IV функционального класса, у которых были изучены уровни С-реактивного белка, фактора некроза опухолей- α , интерлейкинов 1 β и 4 в сыворотке крови в сопоставлении с показателями толерантности к физической нагрузке и параметрами трофологического статуса. Установлено, что прогрессирование хронической сердечной недостаточности сопровождается повышением активности С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов и снижением активности противовоспалительного цитокина. Между толерантностью к физической нагрузке и уровнями фактора некроза опухолей- α и С-реактивного белка существует отрицательная взаимосвязь, которая усиливается по мере роста функционального класса хронической сердечной недостаточности, и положительная — с уровнем интерлейкина-4. Толерантность к физической нагрузке у больных хронической сердечной недостаточностью пропорциональна показателям массы тела, а уровни провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1 β и фактора некроза опухолей- α — находятся в обратной зависимости.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, цитокины, толерантность к физической нагрузке, трофологический статус.

Несмотря на то что хроническая сердечная недостаточность (ХСН) достаточно исследована, эволюция основных патофизиологических механизмов заболевания до настоящего времени не ясна [1], что является основанием для целенаправленного поиска причин формирования дисфункции левого желудочка. Одна из предложенных теорий прогрессирования заболевания основана на представлении об иммунной активации и системном воспалении как маркеров плохого прогноза и высокого риска кардиоваскулярных изменений [2]. В соответствии с этой концепцией неспецифическая активация макрофагов и моноцитов в плазме и межтканевой жидкости, реализующаяся при тяжелых расстройствах микроциркуляции, является индуктором синтеза провоспалительных цитокинов, определяющих эволюцию дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [2]. В экспериментальных и клинических исследованиях продемонстрирована важная прогностическая значимость динамики сывороточного уровня С-реактивного белка (СРБ) при ишемической болезни сердца [3]. В литературе имеются противоположные данные о взаимосвязи уровней провоспалительных цитокинов и толерантности к физической нагрузке больных, окончательно не установлена роль воспалительной реакции в возникновении нарушений гемодинамики и миокардиальной дисфункции.

Цель настоящей работы — выявить взаимосвязи между показателями сывороточных уровней СРБ, фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-4 (ИЛ-4) и функциональным состоянием больных ХСН.

Материал и методы. Обследовано 124 больных ХСН I–IV ФК (согласно критериям NYHA) в возрасте от 46 до 75 лет [средний возраст — (64,3 \pm 5,1) года]: 83 мужчины и 41 женщина. В соответствии с ФК ХСН больные были распределены на группы: I — 32 пациента с ХСН I ФК, II — 31 больной ХСН II ФК, III — 31 пациент с ХСН III ФК, IV — 30 больных ХСН IV ФК. Контролем служили результаты исследования лиц, сопоставимых по возрасту и полу, без клинико-инструментальных признаков ХСН.

Всем пациентам проводили общеклиническое обследование. Допплер-эхокардиографию осуществляли по стандартной методике [4] на сонографе SSD-280 LS (Япония). Толерантность к физической нагрузке определяли с помощью теста с 6-минутной ходьбой [5]. Для дефиниции трофологического состояния больных ХСН рассчитывали индекс массы тела (ИМТ, кг/м²) и значение жировой массы тела (ЖМТ, кг) [6]. Сывороточное содержание ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4 и СРБ определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем «Протеиновый контур» (Россия) и «CRP EIA KIT 107-1668Z», «DAI» (США) соответственно.

Статистические расчеты проводили с использованием двухвыборочного *t*-критерия Studenta, однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и метода апостериорного сравнения средних, корреляционного анализа [7]. Для оценки направленности и силы связи между показателями применяли метод корреляционного анализа с вычислением парного коэффициента корреляции *r*. Для определения достоверности различий сил взаимосвязи параметров в различных группах была проведена проверка статистической гипотезы о равенстве коэффициентов *r* (одного знака, при $p_r < 0,05$, где p_r — достоверность различий между коэффициентами корреляции).

Результаты и их обсуждение. Установлено, что сывороточная концентрация ИЛ-1 β была повышенной у пациентов с ХСН III ФК по сравнению с контрольным значением (49,2 % при $p < 0,001$), а также по отношению к таковой при ХСН I и II ФК (на 31,3 и 23,0 % соответственно). Уровень цитокина значимо возрастал при ХСН IV ФК, отличаясь от контрольного на 77,1 % (при $p < 0,001$), от показателя в I группе на 55,9 %, от показателя во II группе на 46,1 % и от показателя в III группе на 18,7 %. Уровень ФНО- α достоверно повышался у пациентов с III ФК по сравнению с контролем на 27,7 % (при $p < 0,02$), по отношению к таковому при I и II ФК на 20,1 и 11,2 % соответственно. Активность ФНО- α в сыворотке значимо возрастала при IV ФК, отличаясь от таковой в контроле на 66,5 % (при $p < 0,001$) и от таковой в I, II и III группах на 56,6; 45,0 и 30,4 % соответственно. Содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-4 было наиболее низким в сыворотке больных ХСН с IV ФК, достоверно отличаясь от такового в контрольной (на 19,5 %, при $p < 0,05$), во II (на 16,2 %) и III (на 13,6 %) группах, значимо не отличалась от показателей в I группе — (38,7 \pm 2,1) и (41,3 \pm 4,7) пг/мл. Уровень ИЛ-4 у больных I–III групп не отличался между собой и от референтных значений. Соотношение ИЛ-1 β /ИЛ-4, характеризующее баланс про- и противовоспалительных цитокинов, было значимо выше контрольного во всех группах. Величина данного индекса была наименьшей у пациентов, вошедших в I и II группы [(0,87 \pm 0,08) и (0,83 \pm 0,05) соответственно], превышая референтные значения на 33,8 и 27,7 % соответственно ($p < 0,05$). У больных с III ФК величина соотношения превышала контрольное значение на 61,5 % ($p < 0,001$), а также таковую при ХСН I и II ФК на 20,7 и 26,5 % соответственно. У пациентов, вошедших в IV груп-

пу, параметр был достоверно больше контрольного на 121,5 %; показателя I группы — на 65,5 %, показателя II группы — на 73,5 %; показателя III группы — на 37,1 %. Полученные данные свидетельствуют о сдвиге провоспалительного потенциала цитокиновой сети уже при минимально выраженных признаках ХСН (I ФК) с дальнейшим ростом по мере усугубления тяжести заболевания. Полученные нами результаты согласуются с исследованиями некоторых авторов. Так, по данным А. Matsumori и др. (1997 г.), у пациентов с тяжелой ХСН независимо от ее этиологии диагностируются увеличенные титры ФНО- α , ИЛ-1 β и др. [8]. D. Hasper и др. (1998 г.) обнаружили повышенный уровень провоспалительных цитокинов у больных с выраженной ХСН, в то же время у больных со II ФК их титр был низким [9]. Выявленные закономерности можно объяснить выраженной гипоксией и эндотоксемией, проявляющимися на поздних стадиях заболевания [8]. Однако отсутствие детекции цитокина не исключает наличия его биологически активного уровня в плазме *in vivo* [9]. Известно, что концентрация ФНО- α может быть ниже уровня чувствительности метода. Кроме того, его растворимые рецепторы, изменяющиеся при ХСН, могут затруднять или даже ингибировать определение данного цитокина в плазме с помощью метода иммуноферментного анализа [10]. Исследователи [6, 11] отмечают, что при ХСН возникает дисбаланс продукции про- и противовоспалительных цитокинов.

Исследование СРБ показало, что сывороточное содержание протеина у больных ХСН I ФК не отличалось от контрольной величины. Однако с увеличением тяжести заболевания отмечался достоверный рост содержания протеина. Так, у больных с II ФК содержание СРБ на 37,8 % выше контрольного ($p < 0,05$). В III группе уровень СРБ на 127,0 % больше такового в референтной группе, на 110,0 % — по сравнению с показателем I группы и на 64,7 % — по сравнению с показателем II группы. Аналогичная зависимость прослеживается и в IV группе, что согласуется с исследованиями последних лет, которые показали значение повышения уровня данного белка в развитии и прогрессировании дилатации полости ЛЖ и ее дисфункции [3, 12]. Также в эксперименте [13] обнаружено прямое повреждающее действие на миокард маркера системного воспалительного процесса — СРБ. В исследовании COPERNICUS установлен высокий уровень СРБ у больных с ХСН III–

IV ФК [14]. В результате корреляционного анализа уровней сывороточных цитокинов, СРБ и дистанции, проходимой пациентом за 6 мин, не было выявлено достоверной корреляционной зависимости между уровнями про-, противовоспалительных цитокинов, СРБ и дистанцией, проходимой пациентами I ФК (табл. 1).

ней ИЛ-1 β ($r=-0,48$; $p_r<0,01$), ФНО- α ($r=-0,79$; $p_r<0,001$), СРБ ($r=-0,74$; $p_r<0,02$), соотношения ИЛ-1 β /ИЛ-4 ($r=-0,76$; $p_r<0,01$) и в положительной взаимосвязи слабой силы с уровнем ИЛ-4 ($r=0,22$; $p_r<0,02$). У больных ХСН III и IV ФК имеется достоверное различие значений r зависимости индекса ИЛ-1 β /ИЛ-4 и толерантности к физической на-

Таблица 1. Взаимосвязь уровня сывороточных цитокинов, СРБ и толерантности к физической нагрузке больных с ХСН

Показатель	Функциональный класс ХСН				P _(II-III)	P _(III-IV)	P _(II-IV)
	I (n=32)	II (n=31)	III (n=31)	IV (n=30)			
6-мин. дистанция, м	441,5 \pm 11,1	352,5 \pm 4,7	222,9 \pm 5,5	87,5 \pm 3,4			
ИЛ-1 β , пг/мл	$r=-0,15$; $p_r>0,05$	$r=-0,05$; $p_r>0,05$	$r=-0,35$; $p_r<0,05$ #	$r=-0,48$; $p_r<0,01$ #	-	>0,05	-
ИЛ-4, пг/мл	$r=0,21$; $p_r>0,05$	$r=0,12$; $p_r>0,05$	$r=0,52$; $p_r<0,02$ #	$r=0,22$; $p_r<0,02$ #	-	>0,05	-
ИЛ-1 β /ИЛ-4	$r=-0,24$; $p_r>0,05$	$r=-0,35$; $p_r<0,05$ #	$r=-0,40$; $p_r<0,02$ #	$r=-0,76$; $p_r<0,01$ #	>0,05	<0,05	<0,05
ФНО- α , пг/мл	$r=-0,04$; $p_r>0,05$	$r=-0,14$; $p_r>0,05$	$r=-0,37$; $p_r<0,05$ #	$r=-0,79$; $p_r<0,01$ #	-	<0,02	-
СРБ, мг/л	$r=-0,31$; $p_r>0,05$	$r=-0,14$; $p_r>0,05$	$r=-0,34$; $p_r<0,05$ #	$r=-0,74$; $p_r<0,02$ #	-	<0,05	-

Примечания: 1. # различия в группах с ХСН. Расположение метки на одном уровне указывает на отсутствие достоверности различий r — коэффициента корреляции.

2. p_r — достоверность различий между коэффициентами корреляции (одного знака), сравнение проводили между группами, где $p_r<0,05$.

Во II группе выявлена достоверная ($p_r<0,05$) отрицательная зависимость ($r=-0,35$) между соотношением ИЛ-1 β /ИЛ-4 и проходимой дистанцией. В III группе толерантность к физической нагрузке находилась в отрицательной зависимости от уровня сывороточных ИЛ-1 β ($r=-0,35$; $p_r<0,05$), ФНО- α ($r=-0,37$; $p_r<0,05$), СРБ ($r=-0,34$; $p_r<0,05$), соотношения ИЛ-1 β /ИЛ-4 ($r=-0,40$; $p_r<0,02$). Выявлена положительная зависимость уровня ИЛ-4 и 6-минутной дистанции ($r=0,52$; $p_r<0,02$). У больных с ХСН IV ФК величина 6-минутной дистанции находилась в обратной зависимости от уров-

грузке ($r_{III}=-0,40$ и $r_{IV}=-0,76$; $p_{r_{III-IV}}<0,05$). Величина r данной зависимости у пациентов IV группы достоверно превышает таковую у лиц III и II групп (табл. 1). Зависимость толерантности к физической нагрузке и уровня ФНО- α в IV группе достоверно выше таковой в III ($r_{III}=-0,70$ и $r_{IV}=-0,79$; $p_{r_{III-IV}}<0,02$). Аналогичная статистическая ситуация характерна и для взаимосвязей между уровнем СРБ и 6-минутной дистанцией у больных III и IV групп ($r_{III}=-0,34$ и $r_{IV}=-0,74$; $p_{r_{III-IV}}<0,05$).

При изучении динамики значения ИМТ по мере увеличения тяжести заболевания

ХСН установлено отсутствие достоверных различий указанного параметра между контрольной группой, больными с I, II и III ФК ХСН. Наряду с этим ИМТ принял наименьшее значение в группе больных с ХСН IV ФК: $(17,9 \pm 1,2)$ кг/м², достоверно отличаясь от такового в контроле на 57,0 %, а также от показателя в I группе на 40,1 %, во II — 39,1 % и в III — 24,6 %. Выявлена подобная динамика и значения ЖМТ. Не установлено достоверных зависимостей между значением ИМТ и уровнями сывороточных про-, противовоспалительных цитокинов, СРБ в группах больных с различными ФК ХСН.

В общей группе больных ($n=124$) обнаружена достоверная отрицательная корреляция ИЛ-1 β , СРБ и ИМТ: $r=-0,38$ ($p_r < 0,05$) и $r=-0,38$ ($p_r < 0,001$) соответственно, а также со значением ЖМТ: $r=-0,25$ ($p_r < 0,02$) и $r=-0,46$ ($p_r < 0,001$) (табл. 2). Установлена обратная зависимость между ФНО- α и ИМТ ($r=-0,64$; $p_r < 0,01$) и ЖМТ ($r=-0,31$; $p_r < 0,001$). Выявлена положительная зависимость между ЖМТ и ИЛ-4 ($r=0,39$; $p_r < 0,001$), а также отрицательная — с соотношением ИЛ-1 β /ИЛ-4 ($r=-0,41$; $p_r < 0,001$). Положительная корреляция 6-минутной дистанции и ИМТ ($r=0,68$; $p_r < 0,001$) и ЖМТ ($r=0,51$; $p_r < 0,001$). Проверка статистической гипотезы о равенстве коэффициентов корреляции ИМТ и ЖМТ показала большую зависимость между ФНО- α и значением ИМТ по сравнению с зависимостью между ФНО- α и ЖМТ — $r=-0,64$ и $r=-0,31$ соответственно (при $p < 0,001$) (табл. 2).

ЖМТ. Полученные данные согласуются с исследованиями [15], результаты которых показали, что истощение больных ХСН является независимым фактором неблагоприятного исхода. Некоторые исследователи [16] указывают на то, что в снижении массы тела (развитии синдрома сердечной кахексии) большое значение имеют уровни провоспалительных цитокинов [17], в частности в индукции процессов метаболизма в скелетных мышцах и прогрессировании мышечной дистрофии [18, 19]. Таким образом, детальное изучение показателей С-реактивного белка, про- и противовоспалительных цитокинов как маркеров тяжести течения ХСН наряду с другими общепринятыми методами диагностики позволяет более точно оценивать прогноз заболевания и требует разработки новых подходов к лечению больных ХСН.

Выводы

1. Прогрессирование хронической сердечной недостаточности сопровождается увеличением концентрации С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-1 β в сыворотке крови и уменьшением содержания противовоспалительного цитокина интерлейкина-4 с наиболее низким значением в группе больных хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса.

2. Между толерантностью к физической нагрузке и уровнем провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка существует от-

Таблица 2. Взаимосвязь уровней цитокинов, СРБ, толерантности к физической нагрузке и показателей трофологического статуса у больных ХСН ($n=124$)

Показатель	ИМТ	ЖМТ	$p(r_{\text{ИМТ}} - r_{\text{ЖМТ}})$
ИЛ-1 β , пг/мл	$r=-0,38$; $p_r < 0,05$	$r=-0,25$; $p_r < 0,02$	$>0,05$
ИЛ-4, пг/мл	$r=0,12$; $p_r > 0,05$	$r=0,39$; $p_r < 0,001$	—
ИЛ-1 β /ИЛ-4	$r=-0,07$; $p_r > 0,05$	$r=-0,41$; $p_r < 0,001$	—
ФНО- α , пг/мл	$r=-0,64$; $p_r < 0,01$	$r=-0,31$; $p_r < 0,001$	$<0,001$
СРБ, мг/л	$r=-0,38$; $p_r < 0,001$	$r=-0,46$; $p_r < 0,001$	$>0,05$
6-мин. дистанция, м	$r=0,68$; $p_r < 0,001$	$r=0,51$; $p_r < 0,001$	$<0,05$

Подобная статистическая ситуация свойственна и значению зависимости 6-минутной дистанции и ИМТ, ЖМТ: $r=0,68$ и $r=0,51$ соответственно ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о том, что ФНО- α играет большее значение в динамике «обезжиренной» массы тела, чем снижение значения ЖМТ. Необходимо отметить тот факт, что толерантность к физической нагрузке в большей степени связана с ИМТ, чем с

рицательная взаимосвязь, которая усиливается с ростом функционального класса и положительная — с концентрацией интерлейкина-4. Толерантность к физической нагрузке пропорциональна массе тела больных хронической сердечной недостаточностью.

3. Уровни провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли- α — находятся в обратной зависимости от показателей массы тела.

Список литературы

1. Визир В.А., Березин А.Е. Роль иммунной и воспалительной активации в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности. Укр. мед. журн. 1999; 6, 14: 13–20.
2. Bachetti T., Ferrari R. The dynamic balance between heart function and immune activation. *Europ. Heart J.* 1998; 19: 681–682.
3. Tommasi S., Carlucio E., Bentivoglio M. C-reactive protein as a marker for cardiac ischemic events in the year after a first, uncomplicated myocardial infarction. *Amer. J. Cardiology* 1999; 83, 12: 1595–1599.
4. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М., 1993. 347 с.
5. Remme W.J., Swedberg K. 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. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1527–1560.
6. Стандарты обследования больного с ХСН со сниженной массой. Сердечная недостаточность 2001; 3, 2.
7. Платонов А.Е. Статистический анализ данных в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. М.: Изд-во РАМН, 2000. 250 с.
8. Matsumori A., Ono K., Nishio R. Modulation of cytokine production and protection against lethal endotoxemia by the cardiac glycoside ouabain. *Circulation* 1997; 96: 1501–1506.
9. Hasper D., Hummel L., Kleber F.X. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 761–765.
10. Torre-Amione G., Kapadia S., Lee J. Tumor necrosis factor and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996; 93: 704–711.
11. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н., Фукс Д. Иммунопатология застойной ХСН: роль цитокинов. Кардиология 1999; 3: 66–73.
12. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Гавриленко Т.И. и др. Взаимосвязь уровней провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка и развития ранней постинфарктной дилатации полости левого желудочка сердца. Укр. кардіол. журн. 2004; 4: 39–43.
13. Alonso-Martinez J.L., Llorente-Diez B., Echegaray-Agara M. et al. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure. *Europ. J. Heart Failure* 2002; 4, 3: 331–336.
14. Anker S.D., Coats A.J.S., Roecker E.B. et al. Does carvedilol prevent and reverse cardiac cachexia in patients with severe heart failure? Results of the COPERNICUS study. *Europ. Heart J.* 2003; 4, Abstr. Suppl. August 2002: 394.
15. Lavie C.J., Milani R., Mehra M.R. Obesity, weight reduction and survival in heart failure. *J. Amer. Coll. Cardiology* 2002; 39, 9: 1563–1564.
16. Воронков Л.Г., Бесага С.М., Курченко О.В. Вплив нутритивної підтримки на клініко-функціональний стан і характеристики скелетних м'язів у хворих з тяжкою хронічною серцевою недостатністю та серцевою кахексією. Укр. кардіол. журн. 2003; 4: 82–86.
17. Takabatake N., Nakamura H., Abe S. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 159: 1215–1219.
18. Vozkurt B. Activation of cytokines as a mechanism of disease progression in heart failure. *Ann. Rheum. Dis.* 2000; 59: 90–93.
19. Целуйко В.И., Кравченко Н.А. Биохимические механизмы развития сердечной недостаточности. Укр. тер. журн. 2004; 4: 70–76.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІМУНОЗАПАЛЬНИХ ФАКТОРІВ ТА ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Ю.М. Мозгова

Обстежено 124 хворих на хронічну серцеву недостатність I–IV функціонального класу, у яких вивчено рівні С-реактивного протеїну, фактора некрозу пухлин- α , інтерлейкінів 1 β та 4 у сироватці крові у зіставленні з показниками толерантності до фізичного навантаження та параметрами трофологічного статусу. Встановлено, що прогресування хронічної серцевої недостатності супроводжується підвищенням активності С-реактивного протеїну і прозапальних цитокинів та зниженням активності протизапального цитокину. Між толерантністю до фізичного навантаження і рівнями фактора некрозу пухлин- α і С-реактивного протеїну існує негативний взаємозв'язок, що підсилюється в міру збільшення функціонального класу хронічної серцевої недостатності, та позитивний — з рівнем інтерлейкіну-4. Толерантність до фізичного навантаження у хворих на хронічну серцеву недостатність пропорційна показникам маси тіла, а рівні прозапальних цитокинів — інтерлейкіну-1 β і фактора некрозу пухлин- α — знаходяться в зворотній залежності.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, цитокини, толерантність до фізичного навантаження, трофологічний статус.

INTERRELATIONS OF IMMUNOINFLAMMATORY FACTORS AND SEVERITY OF CHRONIC HEART FAILURE

Yu.N. Mozgovaya

124 patients with CHF of I–IV FC were examined. There were investigated the levels of CRP, TNF- α , IL-1 β and IL-4 comparing to datas of tolerance to physical activity, fat weight and body weight index. Determinated that progressing of CHF accompanying by increasing of CRP and TNF- α , IL-1 β activity, and decreasing of IL-4 activity. Negative correlation was established between tolerance to physical acti-

vity and levels of CRP and TNF- α , this correlation rises with increasing of FC of CHF. Positive correlation was established between tolerance to physical activity and IL-4. Tolerance to physical activity in patients with CHF is proportional to body weight index, and proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β) — in reverse dependence.

Key words: CHF, cytokines, tolerance to physical activity, fat weight and body weight index.

Поступила 29.03.05

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА НА ФОНЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

И.Г. Березняков, А.В. Жадан

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Изложены современные подходы к антигипертензивной терапии при сахарном диабете II типа с диабетической нефропатией. Приведены результаты исследования качества жизни пациентов на фоне терапии ингибитором АПФ лизиноприлом, блокатором АТ₁-рецепторов валсартаном и альфа₁-адреноблокатором доксазозином.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, диабетическая нефропатия, качество жизни.

Результаты многоцентровых исследований показывают, что антигипертензивная терапия при сахарном диабете (СД) должна быть более агрессивной, чем в общей популяции больных артериальной гипертензией (АГ). Вследствие повышенного риска поражения почек и развития диабетической нефропатии рекомендовано использование препаратов, обладающих нефропротекторным эффектом, — ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА). Учитывая высокую частоту дислипидемий у данной категории пациентов, антигипертензивные препараты должны быть метаболически нейтральными или обладать позитивным влиянием на обмен липидов. К таким препаратам относятся альфа₁-адреноблокаторы [1].

Такие конечные точки большинства современных многоцентровых исследований, как смертность, частота госпитализаций, количество возникших инфарктов и инсультов и др., несомненно, являются чрезвычайно важными и основополагающими моментами при выборе терапевтической тактики. Однако все это не дает полного представления о влиянии заболевания на жизнь больного и эффекте проводимого лечения. Такие аспекты существования индивидуума, как физическое состояние, эмоциональный, психологический и социальный статус, как правило, не учитываются и не оцениваются. В то же время эффект терапии оценивается пациентом на основании именно этих составляющих, наиболее важ-

ных, на его взгляд. В связи с этим в последнее время отмечается повышенный интерес к оценке качества жизни больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Для определения показателей качества жизни следует использовать специальные методики в виде анкет, шкал, тестов, которые не обременительны для пациента, не занимают много времени при их заполнении. Помимо этого методики должны быть валидными, воспроизводимыми и чувствительными [2].

Материал и методы. Было обследовано 105 пациентов с АГ I–II степени и СД II типа с диабетической нефропатией: уровень микроальбуминурии (МАУ) от 30 до 300 мг/сут. Помимо измерения офисного артериального давления (АД) в перечень обследования входило определение уровня МАУ, липидного обмена, показателей качества жизни.

В исследование не включали больных с нарушенной функцией почек (креатинин плазмы крови 0,11 ммоль/л), клинически очевидной сердечной недостаточностью (выше I–II функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца), АГ III степени (по классификации ВОЗ и Международного общества по изучению гипертензии, 1999 г.).

В зависимости от получаемой антигипертензивной терапии все пациенты были разделены на 3 группы по 35 человек. Пациентов первой группы принимали БРА валсартан («Диован», «Novartis») в дозе 80 мг один раз в сутки; пациенты второй группы —

иАПФ лизиноприл («Диротон», «Gedeon Richter») в дозе 10 мг в сутки; пациенты третьей группы — блокатор альфа₁-адренорецепторов доксазозин («Доксазозин-ratiopharm», «Ratiopharm») в суточной дозе 2 мг. Длительность терапии составила 28 сут.

Для оценки качества жизни в нашем исследовании применялся гиссенский опросник соматических жалоб, который отвечает приведенным требованиям [3]. Суть данной методики состоит в анкетировании пациента. Больному предлагается из перечня возможных жалоб или недомоганий (всего их 57) выбрать те, которые беспокоили его в последнее время, и отметить, в какой степени эти недомогания проявлялись. Оценка выраженности жалоб производится по следующей шкале: 0 баллов — нет, 1 балл — слегка, 2 балла — несколько, 3 — значительно, 4 — сильно. Оценки, данные пациентом по каждому указанному пункту анкеты, суммируются по категориям: «истощение», «желудочные жалобы», «боли в различных частях тела» или «ревматический фактор», «сердечные жалобы». Кроме того, в методике имеется такой показатель, как «давление (интенсивность) жалоб», который рассчитывается как сумма всех оценок по 4 шкалам и интегрально оценивает интенсивность жалоб, склонность к жалобам как меру качества жизни.

Результаты и их обсуждение. На фоне проводимой терапии отмечалось статистически значимое снижение как систолического (на 12,2 % в группе, применявшей лизиноприл; на 11,4 % в группе, получавшей валсартан, и на 5,5 % в группе, леченной доксазозином), так и диастолического (соответственно на 9,5; 10,4 и 8,2 %) АД.

сартан и лизиноприл, отмечалось статистически значимое снижение выраженности МАУ соответственно со (187,5±65,6) до (158,6±56,8) мг/сут и со (178,4±77,0) до (145,5±49,3) мг/сут ($p < 0,05$ в обоих случаях), что свидетельствует о нефропротекторном эффекте указанных препаратов. На фоне применения доксазозина уровень МАУ практически не изменялся, однако наблюдалось улучшение обмена липидов, проявившееся в снижении коэффициента атерогенности с (4,2±1,4) до (3,5±1,0) ($p < 0,05$).

Перед лечением и по завершении 4-недельной терапии проводилась оценка качества жизни с помощью гиссенского опросника соматических жалоб. Подробные результаты представлены в таблице. Следует отметить, что наибольшее влияние исследуемые препараты оказывали на такой показатель, как «сердечные жалобы». В группах пациентов, принимавших лизиноприл и валсартан, отмечалось статистически значимое уменьшение данного показателя соответственно с (10,2±5,5) до (7,3±5,8) балла ($p < 0,05$) и с (9,7±5,1) до (7,0±4,0) баллов ($p < 0,05$). На фоне приема доксазозина имела место тенденция к снижению этого параметра: с (8,3±4,7) до (7,0±4,1) балла ($p < 0,1$). Помимо этого во всех группах лечения статистически значимо снижался показатель «давление (интенсивность) жалоб», что свидетельствует об уменьшении количества и выраженности факторов, негативно влияющих на качество жизни, и об улучшении общего самочувствия пациентов. Подобные изменения, вызванные, по всей видимости, снижением АД, положительно сказываются на приверженности больных к антигипертензивной терапии.

Динамика показателей, характеризующих качество жизни больных

Показатель	I группа		II группа		III группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Истощение	9,3±5,2	8,1±5,0	9,6±5,6	8,4±5,0	8,9±5,3	8,3±5,3
Желудочные жалобы	5,0±3,7	4,4±2,8	5,2±4,0	3,9±3,0	4,6±3,1	4,2±2,7
Боли в различных частях тела	13,5±5,6	12,1±5,1	13,2±5,1	11,3±4,9	14,4±5,5	13,3±6,2
Сердечные жалобы	9,7±5,1	7,0±4,0*	10,2±5,5	7,3±5,8*	8,3±4,7	7,0±4,1 [#]
Давление (интенсивность) жалоб	37,5±15,8	31,6±15,7*	38,2±16,2	30,9±15,9*	36,2±14,9	32,8±15,0*

* $p < 0,05$; [#] $p < 0,1$ при сравнении с помощью парного двухвыборочного t-теста Стьюдента.

При оценке влияния терапии на функцию почек были получены следующие результаты. У пациентов, принимавших вал-

Выводы

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об улучшении качества

жизни пациентов на фоне антигипертензивной терапии валсартаном, лизиноприлом или доксазозином независимо от наличия у них нефропротекторного эффекта. Дальнейшие исследования в данном направлении являются достаточно перспективными, поскольку методики оценки качества жизни целесообразно применять для определения не только эффективности лечения, но

и переносимости, приверженности больных к терапии, для определения тяжести состояния пациента, склонности пациента к жалобам, выявления побочных эффектов медикаментов. Кроме того, показатели качества жизни могут использоваться в качестве дополнительных критериев при подборе терапии или для сравнения идентичных по эффективности препаратов.

Список литературы

1. Arikian S., Casciano J., Doyle J., Arikian S., Casciano R., Kim R. A pharmacoeconomic analysis of doxazosin for the treatment of hypertension in diabetic patients in Italy. *J. of Hypertension* 2000, June; 18 (Suppl. 2): S165.
2. Трегубов И.Б., Бабин С.М. Гиссенский опросник соматических жалоб и его значение при исследовании психосоматических расстройств и их лечения. Интегративные аспекты современной психотерапии. СПб., 1992: 110–114.
3. Brahler E., Schumacher J., Brahler C. First all-Germany standardization of the brief form of the Giessen Complaints Questionnaire GBB-24. *Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie* 2000; 50: 14–21.

ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ НА ТЛІ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ

І.Г. Березняков, А.В. Жадан

Викладено сучасні підходи до антигіпертензивної терапії при цукровому діабеті II типу з діабетичною нефропатією. Наведено результати дослідження якості життя пацієнтів на тлі терапії інгібітором АПФ лизиноприлом, блокатором АТ₁-рецепторів валсартаном та альфа₁-адреноблокатором доксазозином.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, діабетична нефропатія, якість життя.

THE QUALITY OF LIFE AT PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 DURING ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

I.G. Berezyakov, A.V. Jadan

The results of antihypertensive therapy including inhibitor angiotensin converting enzyme lisinopril, AT₁-receptor blocker valsartan and alpha₁-adrenoblocker doxazosin described. The quality of at patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2 estimated.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, diabetic nephropathy, quality of life.

БІОХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЖОВЧІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Н.В. Григоренко

Харківський державний медичний університет

Вивчено біохімічні властивості жовчі у хворих на хронічний холецистит та цукровий діабет. Отримані дані свідчать про наявність запального процесу в жовчному міхурі та порушення фізико-хімічних властивостей жовчі.

Ключові слова: цукровий діабет, хронічний холецистит, дискінезія жовчного міхура, біохімічні властивості жовчі.

Поширення жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) та хронічного холециститу (ХХ) у 2–3 рази більше у хворих на цукровий діабет (ЦД) [1]. Однією з основних причин вважають гіперінсулінемію та інсулінорезистентність [2]. Домінуючими факторами ризику розвитку ЖКХ та ХХ є надмірна маса тіла [3]. Дисфункція жовчного міхура (ЖМ) ви-

явлена у хворих на ЦД I типу та полягає у зниженні скоротливої функції ЖМ [4]. Подібні зміни мають місце й у пацієнтів із ЦД II типу [5]. Вірогідним фактором ризику розвитку ХХ у хворих на ЦД є родинний анамнез — наявність ХХ у близьких родичів [6]. Важливим літогенним фактором є накопичення холестерину в жовчі [7].

Слід відмітити, що робіт, присвячених стану біохімічних та фізико-хімічних властивостей жовчі при ЦД, дуже мало. Результати досліджень функціонального стану ЖМ нерідко неоднозначні. У зв'язку з тим що гепатобіліарна система відіграє в перебігу ЦД важливу роль, дослідження функціонального стану ЖМ у даних хворих вважається актуальним.

Мета роботи — удосконалення діагностики ХХ при ЦД шляхом визначення функціонального стану ЖМ та біохімічних властивостей жовчі.

Матеріал і методи. У групу обстежених входило 152 хворих на ЦД у поєднанні з ХХ. З них ЦД I типу (ЦД I) мали 72 пацієнти, ЦД II типу (ЦД II) — 80 пацієнтів. Для визначення впливу на параметри, що підлягали дослідженню та аналізу, власне запального процесу у ЖМ, була обстежена група хворих на ХХ, які не мали супутнього ЦД, з 40 чоловік. Контрольна група складалася з 40 здорових донорів.

Верифікацію діагнозу ХХ проводили за єдиним дизайном на підставі результатів комплексного обстеження відповідно до стандартів [8]. Обстеження включало в себе оглядову та динамічну ехогепатохолецистографію; багатофазове дуоденальне зондування з клінічним та біохімічним дослід-

женням жовчі; біохімічне та імунологічне дослідження крові.

Всі хворі на ЦД із ХХ були розподілені на когорти в залежності від варіанта порушення моторно-кінетичної функції ЖМ. Першу когорту склали 76 хворих на ЦД та ХХ зі змішаною гіпертонічно-гіпокінетичною дискінезією ЖМ, з них 36 хворих мали ЦД I типу (1-ша група), 40 — ЦД II типу (2-га група). З аналогічною гіпертонічно-гіпокінетичною дискінезією ЖМ було відібрано 20 хворих на ХХ без ЦД, репрезентативних за віком та статтю хворим на ЦД із ХХ (3-тя група). Другу когорту склали 76 хворих на ХХ із гіпотонічно-гіпокінетичною дискінезією ЖМ, з них 36 пацієнтів були з ЦД I типу (4-та група) та 40 — з ЦД II типу (5-та група). З аналогічною гіпотонічно-гіпокінетичною дискінезією ЖМ було відібрано 20 хворих на ХХ без ЦД, репрезентативних за віком та статтю хворим на ЦД із ХХ (6-та група).

Результати. При вивченні фізико-колоїдних властивостей жовчі виявлено достовірне зниження рН жовчі в міхурових порціях (табл. 1) у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї групи. В печінковій порції жовчі показники рН достовірно не відрізнялися від контрольних значень. У пацієнтів всіх груп було виявлено вірогідне зниження вмісту білірубину в міхуровій порції жовчі. Найбільш низькі

Таблиця 1. Показники біохімічних властивостей жовчі у хворих на ЦД та ХХ

Показник	Контрольна група (n=20)		Групи хворих на ХХ	
	В	С	1-ша (n=36)	
			В	С
рН, Од	7,56±0,11	7,13±0,20	7,04±0,05*^#	7,12±0,09
БР, мкмоль/л	622±14	305±15	576±8*	300±12
ХС, ммоль/л	3,42±0,21	0,93±0,08	4,82±0,10*^	1,12±0,06^
ЖК, ммоль/л	41,0±1,9	8,9±0,4	21,6±0,5*^#	8,2±0,3^
ХХК	9,05±0,34	8,94±0,47	5,48±0,20*^#	8,32±0,3^
Білок, г/л	3,95±0,18	3,21±0,34	4,82±0,11*^	4,09±0,24*
СРП, г/л	0	0	0,95±0,05*^#	0,18±0,04*
СК, мкмоль/л	1,65±0,19	1,21±0,14	3,11±0,12*^	1,86±0,18*
Х, ммоль/л	0,17±0,01	0,08±0,01	0,56±0,01*^#	0,19±0,01*^#
ДХ, ммоль/л	0,24±0,01	0,16±0,01	1,17±0,02*^#	0,51±0,01*^#
ДХ/Х	1,39±0,02	2,15±0,09	2,05±0,03*^#	2,67±0,05*^#
ТХ, ммоль/л	1,19±0,10	0,92±0,09	0,48±0,05*^	0,41±0,03*^
ГХ, ммоль/л	1,76±0,11	1,20±0,09	1,08±0,04*^	0,69±0,07*^
ГХ/ТХ	1,45±0,11	1,24±0,13	2,23±0,09*^#	1,62±0,12*
ГХДХ+ГДХ, ммоль/л	1,91±0,11	1,55±0,10	1,29±0,08*^#	0,98±0,07*^#

Примітки: 1. В — міхурова жовч; С — печінкова жовч.

2. p<0,05 при порівнянні ідентичних показників: * у хворих з контролем; ^ 1-ї та 2-ї групи;

значення білірубінохолії мали місце у пацієнтів 2-ї групи. Вміст холестерину (ХС) у міхуровій порції жовчі був вірогідно підвищеним у порівнянні з контрольним у пацієнтів 1-ї, 2-ї та 3-ї групи. Найбільше накопичення ХС в міхуровій порції жовчі мало місце у пацієнтів 2-ї групи.

Вміст суми жовчних кислот (ЖК) був вірогідно зниженим у порівнянні з показником контролю у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї групи. Найбільш низьким рівень даного показника був у пацієнтів 2-ї групи. Вірогідне зниження холато-холестеринового коефіцієнта (ХХК) було виявлено у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї групи. Мінімальні значення холато-холестеринового коефіцієнта мали місце у пацієнтів 2-ї групи.

Вірогідно збільшувався вміст загальної білка (Б) в міхуровій порції жовчі у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп. Величина показника була найбільшою у хворих 2-ї групи. У хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї групи в обох порціях жовчі визначався С-реактивний протеїн (СРП). Найбільшою була величина цього показника у хворих 2-ї групи. Рівень сіалових кислот (СК) у міхуровій жовчі був достовірно підвищений у пацієнтів 1-ї, 2-ї та 3-ї групи, причому більш за все у хворих 2-ї групи.

Слід відмітити, що у пацієнтів 1-ї та 2-ї групи мало місце вірогідне підвищення

рівня Б, СРП та СК також і в печінковій порції жовчі. У хворих 2-ї групи в печінковій жовчі окрім даних показників також підвищувався вміст ХС, ЖК та ХХК.

Порушення спектра ЖК в жовчі виявлено у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї групи. Достовірне підвищення вмісту холевой (Х) ЖК в міхуровій жовчі виявлено у пацієнтів 1-ї, 2-ї та 3-ї групи. Рівень Х ЖК перевищував контрольні значення і у печінковій жовчі пацієнтів 1-ї та 2-ї груп. Підвищення вмісту дезоксихолевой (ДХ) ЖК у міхуровій жовчі у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп, вірогідною була різниця показника між 1-ю, 2-ю та 3-ю групами. У хворих 1-ї та 2-ї групи рівень ДХ ЖК підвищувався і в печінковій жовчі. Збільшення індексу ДХ/Х було вірогідним в міхуровій та печінковій жовчі пацієнтів 1-ї, 2-ї та 3-ї групи.

Відмічалось достовірне зниження рівня таурохолевой (ТХ) ЖК в міхуровій та печінковій жовчі хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп — феномен пригнічення кон'югації первинних ЖК з таурином. Вміст глікохолевой (ГХ) ЖК у міхуровій та печінковій жовчі вірогідно знижувався у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп. У хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї групи вірогідно збільшувався глікотаурохолатовий коефіцієнт (ГХ/ТХ) в обох порціях жовчі, що свідчить про більш значне зниження концентрації

з гіпертонічно-гіпокінетичною дискінезією жовчного міхура ($M \pm t$)

з гіпертонічно-гіпокінетичною дискінезією ЖМ (n=96)

2-га (n=40)		3-тя (n=20)	
В	С	В	С
6,68±0,04* ^{&}	7,03±0,05	7,18±0,04*	7,25±0,12
558±7* ^{&}	292±11	592±6*	304±19
5,21±0,11* ^{&}	1,35±0,05* ^{&}	4,48±0,17*	1,01±0,09
12,7±0,4* ^{&}	7,1±0,2* ^{&}	33,1±1,0*	8,6±0,4
3,43±0,3* ^{&}	6,25±0,4* ^{&}	8,38±0,4*	8,6±0,4
5,38±0,13* ^{&}	4,35±0,21*	4,48±0,15*	3,94±0,33
1,21±0,04* ^{&}	0,23±0,03*	0,65±0,06*	0,13±0,05*
3,47±0,11* ^{&}	2,15±0,17*	2,84±0,14*	1,64±0,20
0,72±0,03* ^{&}	0,29±0,02* ^{&}	0,40±0,03*	0,11±0,02
1,35±0,03* ^{&}	0,72±0,02* ^{&}	0,59±0,04*	0,19±0,02
1,86±0,04* ^{&}	2,48±0,06* ^{&}	1,48±0,04*	1,82±0,06*
0,31±0,04* ^{&}	0,27±0,02* ^{&}	0,66±0,09*	0,51±0,07*
0,54±0,03* ^{&}	0,43±0,03* ^{&}	1,10±0,03*	0,86±0,09*
1,72±0,05*	1,58±0,06*	1,67±0,01*	1,36±0,11
1,02±0,07* ^{&}	0,78±0,05* ^{&}	1,80±0,15	1,37±0,12

1-ї та 3-ї групи; & 2-ї та 3-ї групи.

таурокоп'югат, ніж концентрації глікокоп'югат. Сума глікокоп'югат ГХДХ+ГДХ була підвищеною в міхуровій та печінковій жовчі у пацієнтів 1-ї та 2-ї групи.

У хворих 4-ї, 5-ї та 6-ї групи при вивченні фізико-колоїдних властивостей жовчі виявлено достовірне зниження рН жовчі в міхурових порціях (табл. 2). Ацидифікація у печінковій порції жовчі мала місце у хворих 4-ї та 5-ї групи, що можна вважати ознакою дифузного характеру запального процесу у жовчовивідних шляхах.

ження холато-холестеринового коефіцієнта було виявлено у хворих 4-ї, 5-ї та 6-ї групи. Мінімальні значення холато-холестеринового коефіцієнта мали місце у пацієнтів 5-ї групи. Вірогідною була різниця показника між хворими 4-ї та 5-ї, а також 4-ї та 6-ї груп.

Вірогідно збільшувався вміст загального білка в міхуровій та печінковій порції жовчі хворих 4-ї, 5-ї та 6-ї групи. Рівень білка в міхуровій порції жовчі був вірогідно більшим у хворих 5-ї групи. В обох порціях жовчі хворих 4-ї, 5-ї та 6-ї групи визначав-

Таблиця 2. Показники біохімічних властивостей жовчі у хворих на ЦД та ХХ

Показник	Контрольна група (n=20)		Групи хворі на ХХ	
	В	С	4-та (n=36)	
	В	С	В	С
рН, Од	7,56±0,11	7,13±0,20	6,11±0,07* ^{#^}	6,34±0,11* ^{#^}
БР, мкмоль/л	622±14	305±15	472±11* ^{#^}	236±12* ^{#^}
ХС, ммоль/л	3,42±0,21	0,93±0,08	5,92±0,21*	1,13±0,1 [#]
ЖК, ммоль/л	41,0±,9	8,9±0,4	20,0±1,3* ^{#^}	8,5±0,6
ХХК	9,05±0,34	8,94±0,47	4,38±0,2* ^{#^}	8,52±0,3* [#]
Білок, г/л	3,95±0,18	3,21±0,34	6,12±0,22* ^{#^}	5,21±0,24*
СРП, г/л	0	0	1,29±0,07* ^{#^}	0,43±0,04* ^{#^}
СК, мкмоль/л	1,65±0,19	1,21±0,14	4,43±0,11* ^{#^}	2,95±0,11* [#]
Х, ммоль/л	0,17±0,01	0,08±0,01	0,56±0,01* ^{#^}	0,19±0,01* ^{#^}
ДХ, ммоль/л	0,24±0,01	0,16±0,01	1,17±0,02* ^{#^}	0,51±0,01* ^{#^}
Х/Х	1,39±0,02	2,15±0,09	2,08±0,03* ^{#^}	2,67±0,05* ^{#^}
ТХ, ммоль/л	1,19±0,10	0,92±0,09	0,48±0,05* [#]	0,41±0,03* [#]
ГХ, ммоль/л	1,76±0,11	1,20±0,09	1,08±0,04* [#]	0,86±0,07* [#]
ГХ/ТХ	1,45±0,11	1,24±0,13	2,23±0,09* [#]	1,92±0,12* [#]
ГХДХ+ГДХ, ммоль/л	1,91±0,11	1,55±0,10	1,29±0,08* [#]	0,98±0,07* [#]

Примітки: 1. В — міхурова жовч; С — печінкова жовч.

2. $p < 0,05$ при порівнянні ідентичних показників: * у хворих із контрольною групою;

Вірогідне зниження вмісту білірубину в міхуровій порції жовчі мало місце у пацієнтів 4-ї, 5-ї та 6-ї групи. Найбільш низькі значення білірубінохолі мали місце у пацієнтів 5-ї групи. Вміст білірубину у печінковій порції жовчі був вірогідно знижений у хворих 4-ї та 5-ї групи. Вірогідно підвищеним вміст ХС у міхуровій порції жовчі був у хворих 4-ї, 5-ї та 6-ї групи. Найбільше накопичення ХС в міхуровій порції жовчі мало місце у пацієнтів 5-ї групи. Вміст суми ЖК був достовірно зниженим у хворих 4-ї, 5-ї та 6-ї групи. У пацієнтів 5-ї групи рівень показника був вірогідно більш низьким, ніж у хворих 6-ї групи. Вірогідною була різниця показника між 4-ю та 5-ю, а також між 4-ю та 6-ю групами. У печінковій порції жовчі відмічалася тенденція до зниження суми ЖК. Вірогідне зни-

ся рівень СРП. Рівень СРП був достовірно найбільш високим у міхуровій порції жовчі пацієнтів 5-ї групи. Рівень сіалових кислот у міхуровій та печінковій жовчі був достовірно підвищений у пацієнтів 4-ї, 5-ї та 6-ї групи. Вірогідною була різниця показника між 5-ю та 6-ю групами хворих.

У пацієнтів 4-ї, 5-ї та 6-ї групи також була виявлена зміна балансу ЖК в жовчі. Вміст Х ЖК вірогідно підвищувався у міхуровій та печінковій жовчі пацієнтів 4-ї, 5-ї та 6-ї групи. Вірогідною була різниця Х ЖК у обох порціях жовчі пацієнтів 1-ї та 3-ї групи, а також 2-ї та 3-ї. Вірогідне підвищення вмісту ДХ ЖК у міхуровій та печінковій жовчі спостерігалось у хворих 4-ї, 5-ї та 6-ї групи, вірогідною була різниця показника між 4-ю та 6-ю групами, між 5-ю та 6-ю.

Зниження рівня ТХ ЖК було вірогідним в міхуровій та печінковій жовчі хворих 4-ї, 5-ї та 6-ї групи. Сума глікокон'югат ГХДХ+ГДХ була підвищеною в міхуровій та печінковій жовчі пацієнтів 4-ї, 5-ї та 6-ї групи.

Обговорення. Ацидифікація жовчі, скоріше за все, свідчила про наявність запального процесу в ЖМ. Закислення міхурової жовчі може бути одним з чинників підвищення літогенних властивостей жовчі — зміщення рН в кислу сторону порушує колоїдну стійкість жовчі та збільшує ризик нуклеації ХС.

з гіпотонічно-гіпокінетичною дискінезією жовчного міхура ($M \pm m$)

з гіпотонічно-гіпокінетичною дискінезією ЖМ (n=96)

5-та (n=40)		6-та (n=20)	
В	С	В	С
5,22±0,06* [§]	6,05±0,09* [§]	6,34±0,09*	7,11±0,14
435±10* [§]	211±8* [§]	512±14*	298±14
6,28±0,17*	1,39±0,08* [§]	5,70±0,30*	0,97±0,12
14,1±1,1* [§]	8,2±0,4	32,4±0,9*	7,1±0,5*
3,24±0,3* [§]	6,11±0,4* [§]	5,68±0,4*	8,3±0,4
6,89±0,18* [§]	5,58±0,16* [§]	5,23±0,31*	4,58±0,36*
1,56±0,05* [§]	0,67±0,04* [§]	1,02±0,09*	0,24±0,03*
4,96±0,09* [§]	3,34±0,08* [§]	3,94±0,17*	2,73±0,13*
0,72±0,03* [§]	0,29±0,02* [§]	0,48±0,02*	0,16±0,01*
1,35±0,03* [§]	0,72±0,02* [§]	1,02±0,02*	0,43±0,01*
1,86±0,04* [§]	2,48±0,06* [§]	2,13±0,04*	2,21±0,08
0,31±0,04* [§]	0,27±0,02* [§]	0,50±0,07*	0,44±0,04*
0,54±0,03* [§]	0,43±0,03* [§]	1,07±0,04*	0,80±0,05*
1,72±0,05* [§]	1,58±0,06* [§]	2,15±0,08*	1,82±0,07*
1,02±0,07* [§]	0,78±0,05* [§]	1,35±0,10*	1,03±0,09*

4-ї та 5-ї групи; ^ 4-ї та 6-ї групи; § 5-ї та 6-ї групи.

Накопичення в печінковій порції жовчі СРП і сіалових кислот можна розцінити як вияв дифузного характеру запального процесу в жовчовивідних шляхах.

У хворих на ЦД та ХХ спостерігався феномен порушення процесу утворення таурокон'югат в печінці. Тауронок'юговані ЖК відіграють важливу роль у забезпеченні колоїдної стійкості жовчі, оскільки вони є найбільш стійкими до преципітації ЖК.

Список літератури

1. De Santis A., Attili A.F., Ginnani Corradini S., Scafato E., Cantagalli A., De Luca C., Pinto G., Lisi D., Capocaccia L. Gallstones and diabetes: A case-control study in a free-living population sample. *Hepatology* 1997; 25: 787–790.
2. Ruhl C.E., Everhart J.E. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease. *Hepatology* 2000; 31: 299–303.
3. Pacchioni M., Nicoletti C., Caminiti M., Calori G., Curci V., Camisasca R. et al. Association of obesity and type II diabetes mellitus as a risk factor for gallstones. *Digestion Disease Science* 2000; 45: 2002–2006.

Тауринові кон'югати первинних ЖК збільшують час нуклеації ХС, сприяють зниженню його концентрації у везикулах і є, таким чином, антилітогенними факторами. Низький рівень ТХ ЖК може бути пов'язаним зі зниженням утворення таурокон'югат безпосередньо в печінці, а також із порушенням ентерогепатичної циркуляції ЖК.

Висновки

У хворих на цукровий діабет та хронічний холецистит з гіпертонічно- та гіпотонічно-

4. Arslanoglu I., Unal F., Sagin F., Isguven P., Isik K. Real-time sonography for screening of gallbladder dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus. *J. Pediatric Endocrinology Metabolism* 2001; 14: 61–69.

5. Pazzi P., Scagliarini R., Gamberini S., Pezzoli A. Review article: gall-bladder motor function in diabetes mellitus. *Alimentation Pharmacology Therapeutic* 2000; 14: 62–65.

6. Nakeeb A., Comuzzie A.G., Martin L., Sonnenberg G.E., Swartz-Basile D.A., Kissebah A.H., Pitt H.A. Gallstones: Genetics versus environment. *Annals Surgery* 2002; 235: 842–849.

7. Goldblatt M.I., Choi S.H., Swartz-Basile D.A., Nakeeb A., Pitt H.A. Cholesterol crystal formation in congenitally obese mice. *Surgical Forum* 2000; 51: 1–2.

8. Бойко Т.Й., Гранітовська Н.Г., Майкова Т.В. та ін. Клінічна гастроентерологія: Протоколи діагностики і лікування. Дніпропетровськ: Журфонд, 2003. 299 с.

БИОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЖЕЛЧИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Н.В. Григоренко

Изучены биохимические свойства желчи у больных хроническим холециститом и сахарным диабетом. Полученные данные свидетельствуют о наличии воспалительного процесса в желчном пузыре и нарушении физико-химических свойств желчи.

Ключевые слова: сахарный диабет, хронический холецистит, дискинезия желчного пузыря, биохимические свойства желчи.

BIOCHEMICAL PROPERTIES OF BILE IN PATIENTS WITH CHRONIC CHOLECYSTITIS AND DIABETES MELLITUS

N.V. Grigorenko

Biochemical properties of bile in patients with chronic cholecystitis and diabetes mellitus have been studied. The data obtained are evidence of the presence of inflammatory process in gall bladder and the disorder of physicochemical properties of bile.

Key words: diabetes mellitus, chronic cholecystitis, dyskinesia of gall bladder, biochemical properties of bile.

Поступила 30.05.05

ВЗАИМОСВЯЗЬ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

М.Н. Кочуева

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Проведен корреляционный анализ показателей диастолической функции левого желудочка сердца и иммунологического статуса у больных системной склеродермией. Выявлены сильные корреляционные связи между показателем жесткости миокарда и показателями иммунограммы. Полученные результаты позволяют считать, что показатели иммунологического статуса могут являться маркерами диастолической дисфункции левого желудочка сердца у больных системной склеродермией.

Ключевые слова: системная склеродермия, диастолическая функция левого желудочка сердца, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет.

Системная склеродермия (ССД) — хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание соединительной ткани, характеризующееся прогрессирующим фиброзом кожи и внутренних органов в сочетании с распространенной сосудистой патологией по типу облитерирующей микроангиопатии [1]. Известно, что ССД относится к группе

заболеваний, характеризующихся синдромом рестриктивной кардиомиопатии, т. е. нарушением диастолической функции (ДФ) сердца [2]. Важную роль в патогенезе заболевания играют клеточные и гуморальные факторы иммунитета [3]. Литературные данные о функциональном состоянии сердца и показателях иммунологического про-

филя при ССД представлены единичными публикациями, в которых описаны наблюдения за малочисленными группами больных [4, 5], а данных о взаимосвязи параметров ДФ сердца и показателей иммунограммы у больных ССД в доступной литературе найти не удалось. В связи с этим целью исследования явилось изучение взаимосвязи параметров ДФ левого желудочка (ЛЖ) сердца и показателей иммунограмм у больных ССД.

Материал и методы. В исследование были включены 24 больных диффузной формой ССД I и II стадии в возрасте от 18 до 62 лет (медиана возраста — 47,5 года), среди которых было только двое мужчин (8,3 %). Основанием для установления диагноза явилась совокупность характерных клинических, лабораторных и гистологических признаков заболевания. По данным одно-, двухмерной доплер-эхокардиографии и тканевой доплерографии у всех больных были выявлены сохраненная систолическая функция ЛЖ сердца и его ДФ. Все больные были обследованы с использованием общеклинических и иммунологических методов: реакции спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана и мыши, реакции бласттрансформации с фитогемагглютинином, определения содержания иммуноглобулинов (Ig) G, A и M по Манчини, определения уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) селективной преципитацией в 4 % растворе полиэтиленгликоля, метода завершеного фагоцитоза со стафилококком для определения функциональной активности нейтрофилов. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных ССД.

Статистическую обработку результатов исследования проводили непараметрическими методами статистики, корреляционные связи показателей оценивали с помощью непарного коэффициента корреляции Спирмена, использовали программное обеспечение «S-PLUS 2000». Центральные тенденции и разброс данных были представлены в виде медиан, верхних и нижних квартилей.

Результаты. Все обследованные имели признаки ДФ ЛЖ сердца с явным преобладанием типа псевдонормализации, который выявлялся у 22 (91,7 %) больных. 2 больных с I стадией хронического течения заболевания имели признаки нарушения релаксации миокарда ЛЖ. Показатели иммунограмм у больных диффузной формой ССД I и II стадии свидетельствовали об угнетении Т-клеточного звена иммунной системы и

системы фагоцитирующих нейтрофилов и повышении активности гуморальных факторов иммунитета. При корреляционном анализе были установлены корреляции между показателями ДФ ЛЖ сердца и показателями иммунограмм больных ССД до и после лечения (таблица).

Корреляционные связи показателей ДФ ЛЖ сердца и показателей иммунограмм у больных ССД

Показатель	ВЗПРН	ДЛА
Лимфоциты		
до лечения	0,57	-0,65
после лечения	0,52	-0,65
Т-лимфоциты		
до лечения	0,74	0,61
после лечения	-0,65	-0,53
ЦИК		
до лечения	-0,82	-0,81
после лечения	0,78	0,72
IgG		
до лечения	-0,55	-0,46
после лечения	0,61	0,49

Примечание. $p < 0,05$.

Устойчивый характер связей был выявлен между показателями ДФ ЛЖ сердца: временем замедления потока раннего диастолического наполнения (ВЗПРН) и расчетным показателем среднего давления в легочной артерии (ДЛА), с одной стороны, и показателями клеточного и гуморального звеньев иммунной системы — с другой.

Обсуждение. Известно, что на всех стадиях развития заболевания в коже больных ССД образуются инфильтраты, состоящие преимущественно из моноцитов, макрофагов и Т-лимфоцитов, с чем в целом связывают снижение количества этих клеток и лейкоцитов в периферической крови [3, 5]. Характерная для больных ССД функциональная недостаточность Т-клеточного звена иммунной системы, возможно, является причиной повышения уровня ЦИК [3]. В нашем исследовании снижение показателей клеточного звена иммунной системы и повышение активности гуморальных факторов носили демонстративный характер. Все больные имели признаки нарушенной ДФ ЛЖ сердца, что также весьма характерно для ССД [2]. Таким образом, закономерными представляются выявленные отрицательные корреляционные связи между уменьшающимся с прогрессированием диастолической дисфункции ВЗПРН и увеличиваю-

щимися концентраціями ЦИК і IgG, позитивні кореляції між ростию ДЛА в умовах ухудошення ДФ ЛЖ і звеличуваючимися концентраціями ЦИК і IgG. Понятні також кореляції ВЗПРН і ДЛА з показателями клеточного звена імунної системи, імеючі протівоположний знак относително кореляційних звязей з показателями гуморального звена. Характер і знак описаних кореляцій соотвєтствует извєстному сниженію активності клеточного звена імунної системи і активизации ее гуморального звена у больных ССД [3, 5, 6].

Выводы

1. Для больных диффузной формой системной склеродермии I и II стадии характерны устойчивые статистически значимые сильные корреляционные связи между показателем жесткости миокарда — временем замедления потока раннего диастолического наполнения и показателями иммуно-

граммы. При этом показатель жесткости миокарда положительно коррелирует с показателями клеточного звена иммунной системы и отрицательно — с показателями ее гуморального звена.

2. Для больных диффузной формой системной склеродермии I и II стадии характерны устойчивые статистически значимые сильные корреляционные связи между уровнем среднего давления в легочной артерии и показателями иммунограммы. При этом показатель среднего давления в легочной артерии положительно коррелирует с показателями гуморального звена иммунной системы и отрицательно — с показателями клеточного звена.

Дальнейшее изучение взаимосвязей между показателями иммунного статуса и диастолической функцией левого желудочка сердца у больных системной склеродермией позволит выявить иммунологические маркеры диастолической сердечной недостаточности у указанного контингента больных.

Список литературы

1. Алекперов Р.Т., Тимченко А.В., Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли- α при системной склеродермии. *Клин. медицина* 2003; 12: 4–7.
2. Schurle D.R., Evans R.W., Cohlmi J.B., Lin J. Restrictive cardiomyopathy in sclerodermia. *J. Kans. Med. Soc.* 1984; 85: 49–50.
3. Бодрова Р.А. Иммунологические аспекты системной склеродермии. *Казан. мед. журн.* 2002; 83, 6: 455–458.
4. Козлова Л.К., Тамгина Т.Ф., Нурдина Т.В. и др. Функциональная оценка состояния сердца по данным эхокардиографии и состояния липидного обмена у больных системной склеродермией и системной красной волчанкой. *Тер. архив* 2001; 73, 5: 33–36.
5. Романова Н.В., Шилкина Н.П., Семичева М.Н., Романов В.А. Фенотип лимфоцитов при различных формах склеродермии. *Иммунология* 2004; 25, 2: 111–112.
6. *Клиническая иммунология*; Под ред. А.В. Караулова. М.: Медицина, 1999. 603 с.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ДІАСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ ТА ПОКАЗНИКІВ ІМУНОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНУ СКЛЕРОДЕРМІЮ

М.М. Кочуєва

Проведено кореляційний аналіз показників діастолічної функції лівого шлуночка серця та імунологічного статусу у хворих на системну склеродермію. Виявлено сильні кореляційні зв'язки між показником жорсткості міокарда та показниками іммунограми. Отримані результати дозволяють вважати, що показники імунологічного статусу можуть бути маркерами діастолічної дисфункції лівого шлуночка серця у хворих на системну склеродермію.

Ключові слова: системна склеродермія, діастолічна функція лівого шлуночка серця, клітинний імунітет, гуморальний імунітет.

INTERRELATION DIASTOLIC FUNCTION OF A LEFT VENTRICULAR OF HEART AND PARAMETERS OF IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH SYSTEM SCLERODERMIA

M.N. Kochueva

The correlation analysis of diastolic function of a left ventricular of heart and parameters of immune status in patients with system sclerodermia has been performed. Strong correlation connections between parameters of rigidity of a myocardium and parameters of immune status have been established. These results allows to think, that parameters of immune status can be markers diastolic dysfunction of a left ventricular of heart in patients with system sclerodermia.

Key words: system sclerodermia, diastolic function of a left ventricular of heart, cellular immunity, humoral immunity.

Поступила 29.03.05

НЕВРОЛОГІЯ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ВЛИЯНИЯ ТЕЛМИСАРТАНА (МИКАРДИСА)
И ДРУГИХ ВАЗОАКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
НА СИСТЕМНОЕ И МОЗГОВОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ,
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА
И НЕЙРОГОРМОНАЛЬНЫЙ ГОМЕОСТАЗ У БОЛЬНЫХ
С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Р.В. Капустин

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

Проведенное исследование показало, что телмисартан (микардис) в отличие от других вазоактивных препаратов восстанавливает системное и мозговое кровообращение, предохраняя головной мозг от ишемии. Установлено, что сочетание телмисартана и нимодипина положительно влияет на систему нейрогормонального гомеостаза у больных с цереброваскулярными нарушениями. В связи с этим можно рекомендовать микардис для лечения больных с дисциркуляторной энцефалопатией.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, цереброваскулярная патология, нейрогормональный гомеостаз, микардис, мозговое и системное кровообращение.

Цереброваскулярная патология — одна из частых причин временной нетрудоспособности и смертности больных [1]. Одним из этиологических факторов, приводящих к прогрессированию сосудистой патологии головного мозга, является артериальная гипертония [2].

Самой распространенной формой цереброваскулярных нарушений служит дисциркуляторная энцефалопатия как одна из форм хронической неполноценности мозгового кровообращения и диффузной ишемии головного мозга [3]. Лечение больных дисциркуляторной энцефалопатией — актуальная и трудная проблема клинической ангионеврологии.

Несмотря на возрастающий с каждым годом арсенал вазоактивных лекарственных препаратов, лечение ими больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью малоэффективно. С одной стороны, это обусловлено тем, что одним из компонентов патогенетической терапии дисциркуляторной энцефалопатии является улучшение кровообращения мозга и метаболизма благодаря уменьшению артериального давления, увеличению сердечного выброса, уменьшению ангиоспазма мозговых артерий, улучшению микроциркуляции и

обменных процессов центральной нервной системы [4], с другой — непродолжительностью лечебного действия лекарственных средств (папаверин, эуфиллин, кавинтон), узкой направленностью действия (пентоксифиллин, клопидогрель), а также возможностью развития внутримозгового обкрадывания, плохой проницаемостью через гематоэнцефалический барьер и неблагоприятных сдвигов системной гемодинамики [5].

Влияние на основное заболевание, приводящее к развитию цереброваскулярной недостаточности, обеспечивается путем применения гипотензивных препаратов (бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы кальциевых каналов) [6]. Однако большинство этих препаратов плохо сочетается с другими вазоактивными лекарственными средствами, оказывая потенцирующее действие, что приводит к выраженной вазодилатации, нарушению венозного кровообращения и резкому падению артериального давления [7].

Кроме того, данные препараты вызывают ингибирующее влияние друг на друга, приводя к парадоксальным реакциям в сторону резкого повышения и систолического, и диастолического артериального давления [6].

С 1994 года в клиническую практику была введена новая группа гипотензивных лекарственных средств — антагонисты рецепторов ангиотензина II [8]. Ярким представителем этой группы лекарственных препаратов является «Телмисартан» («Микардис») производства немецкой фирмы «Берингер Ингельхайм». Он способен равно и последовательно снижать артериальное давление, оказывает стойкое гипотензивное действие и обладает малым профилем побочных эффектов [9]. Микардис имеет широкий спектр лечебных эффектов: рено-, кардио- и церебропротекторный, улучшает коронарный и почечный кровоток [10].

В последние годы для лечения цереброваскулярных нарушений широко применяются лекарственные средства, обладающие не только вазодилатационным эффектом, но и мощным метаболическим. К этой группе препаратов следует отнести «Ницерголин» («Сермион»). Ницерголин является синтетическим производным алкалоидов спорыньи и блокирует альфа-адренорецепторы, оказывая спазмолитическое действие, увеличивает потребление кислорода и глюкозы нервной тканью, повышает содержание АМФ, усиливает синтез РНК, тормозит агрегацию тромбоцитов [11].

С 1984 года в странах бывшего СССР стали активно применять группу препаратов, способных тормозить поступление ионов кальция внутрь клетки через медленные каналы — антагонисты кальция. К этому классу веществ относится нимодипин (нимотоп), разработанный немецкой компанией «Байер АГ» [12]. Нимодипин хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, обладает тропностью к кальциевым каналам нейронов головного мозга, регулирует тонус сосудов, улучшает поступление глюкозы и кислорода к ишемизированным тканям мозга [13].

В литературе, однако, отсутствуют сведения о сравнительной характеристике и комбинированном влиянии микардиса, ницерголина и нимодипина на системную и мозговую гемодинамику, морфофункциональное состояние головного мозга и нейрогормональный гомеостаз.

Целью исследования явилось изучение влияния микардиса, ницерголина (сермиона) и нимодипина (нимотопа) на центральное и церебральное кровообращение, морфофункциональное состояние центральной нервной системы и систему нейрогормонального гомеостаза, что повысит эффективность и качество патогенетической терапии цереброваскулярных нарушений, обусловленных гипертонической болезнью.

Материал и методы. Обследовано 70 больных (35 муж. и 35 жен.) в возрасте от 50 до 60 лет. В соответствии с классификацией ишемических поражений мозга А.Э. Радзевича (1995 г.) у них диагностирована дисциркуляторная энцефалопатия II стадии [5]. Согласно классификации ВОЗ основным сосудистым заболеванием у всех обследованных являлась гипертоническая болезнь II–III стадии [14].

Субъективная симптоматика дисциркуляторной энцефалопатии проявлялась головной болью (у 70 человек), головокружением (у 70), шаткостью при ходьбе (у 68), слабостью и онемением в конечностях (у 68), снижением работоспособности (у 70), общей слабостью (у 70), снижением памяти (у 64). Кроме того, 55 пациентов жаловались на боли в области сердца.

Объективная неврологическая симптоматика следующая. На основании результатов клинического обследования выделены синдромы ликворной гипертензии (у 70 пациентов), вестибулостволовой (у 68), астенический (у 70), вазовегетативный (у 70), пирамидной недостаточности (у 56) и синдром ранних мнестических расстройств (у 65).

Кардиальная патология характеризовалась гипертрофией миокарда левого желудочка (у 50 обследованных), нарушением ритма и проводимости (у 20) и ишемическим поражением миокарда (у 10). На глазном дне выявлена картина ангиопатии сетчатой оболочки глаз (у 55), ангиосклероза ретинальных сосудов (у 15).

Все больные были разделены на четыре группы. В 1-ю клиническую группу вошли 20 пациентов, которым назначали телмисартан (микардис) в дозе 80 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки в течение 20 дней; во 2-ю — 20 больных, которым был назначен ницерголин (сермион) в дозе 30 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки 20 дней и эналаприла малеат в дозе 20 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки на протяжении 20 дней; в 3-ю — 20 пациентов, которым назначали нимодипин (нимотоп) в дозе 30 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки и эналаприла малеат в дозе 20 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки в течение 20 дней; в 4-ю — 10 больных, которым назначали телмисартан (микардис) в дозе 80 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки и нимодипин (нимотоп) 30 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки в течение 20 дней.

В группу контроля вошли 20 здоровых, идентичных по полу, возрасту и образованию людей.

Клинический эффект действия препаратов оценивали по 3-балльной шкале, где 0 — отсутствие положительного эффекта; 1 — не-

значительное улучшение состояния; 2 — улучшение в неврологическом статусе; 3 — регресс неврологической симптоматики.

Состояние центральной гемодинамики изучали методом тетраполярной реографии в модификации Ю.Т. Пушкаря (1977) с помощью реографа РПГ4-02. Изучали следующие параметры системного кровообращения: минутный объем крови (МОК), ударный объем крови (УОК), объемную скорость выброса (ОСВ), общее периферическое сопротивление (ОПС) и сердечный индекс (СИ) [15].

Церебральную гемодинамику оценивали методом ультразвуковой доплерографии (доплерограф Д-800 шведской фирмы «Медата» с датчиками частотой 4 и 8 МГц). Исследовали параметры скорости мозгового кровотока по средней, передней и задней мозговым артериям.

Для изучения тяжести, распространенности поражений магистральных артерий и характера полушарного кровотока головного мозга всем пациентам была проведена радиоциркулография (РЦГ) с помощью серийного 3-канального радиоциркулографа «Гамма» с коллимированными, сцинтилляционными детекторами. Последние устанавливали над теменными областями под углом к сагиттальной плоскости, больной находился в положении сидя. Больному в локтевую вену вводили 50 мккюри альбумина I-131 из расчета 0,5 мккюри на 1 кг массы. При таком введении индикаторное вещество проходило по сосудам головного мозга в виде радиоактивного облачка, движение которого записывалось в виде РЦГ-кривых. Запись полушарных РЦГ-кривых осуществлялась со скоростью движения бумажной ленты 1 мм/с в течение 1 мин. Оценка кривых сводилась к измерению цифровых показателей скорости кровотока: индекса периода полунакопления (Та), полувыведения (Тб) и скорости тока крови (S).

Морфофункциональное состояние головного мозга изучали методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) на томографе «Образ-1» с напряженностью магнитного поля 0,12 Тл. При этом пациент находился в положении лежа, его голову ориентировали параллельно орбитомеатальной линии, так, чтобы обе половины головного мозга располагались симметрично. МР-томограммы получали в трех взаимно перпендикулярных плоскостях (сагиттальной, фронтальной и горизонтальной).

Степень церебральной ишемии определяли по характеру и степени выраженности лейкоараииоза — перивентрикулярного све-

чения, или «свечения белого вещества» головного мозга [16].

Состояние нейрогормонального гомеостаза оценивалось с помощью радиоиммунологического анализа, стандартных наборов РИО производства Белоруссии и определением в крови концентрации гормонов гипофиза пролактина, соматотропного (СТГ), аденокортикотропного (АКТГ), тиреотропного (ТТГ), а также гормона надпочечников кортизола.

Клинические, лабораторные и инструментальные исследования проводили до и после курса лечения данными вазоактивными препаратами.

Результаты и их обсуждение. Клинический эффект применения телмисартана (микардиса), эналаприла, ницерголина (сермиона) и нимодипина (нимотопа) у больных дисциркуляторной гипертонической энцефалопатией проявлялся (по убыванию значимости) улучшением настроения, уменьшением головной боли, головокружения, шаткости при ходьбе, улучшением внимания и способности к запоминанию.

У пациентов в 1-й группе клинический эффект был оценен в 2 балла: у 8 больных сохранялись дефекты со стороны двигательной сферы и мнестические нарушения, у 7 — вестибулостволовой синдром. Во 2-й группе клинический эффект был оценен в 1–2 балла: у 11 пациентов без перемен оставались вестибулостволовые нарушения, пирамидная недостаточность и мнестический синдром, у 6 — ликворная гипертензия. В 3-й группе клинический эффект был оценен в 2 балла: у 9 наблюдался двигательный дефицит, у 10 — мнестические нарушения и у 9 — вестибулостволовые нарушения. У обследованных 4-й группы наблюдался регресс неврологической симптоматики, клинический эффект был оценен в 3 балла.

В целом то или иное улучшение состояния наблюдалось у 61 (87 %) больных. Существенных побочных эффектов при лечении данными препаратами выявлено не было.

Контроль за артериальным давлением показал, что на фоне лечения телмисартаном (микардис), нимодипином (нимотоп) и их сочетанием в целом его уровень либо оставался стабильным, либо отмечалась тенденция к его снижению (систолическое и диастолическое). На фоне терапии ницерголином (сермион) и эналаприлом уровень артериального давления оставался постоянным, однако у 3 больных после курса лечения наблюдался кратковременный подъем артериального давления (систолического) на 40 мм рт. ст. по сравнению с исходным. Спус-

тя одни сутки артериальное давление возвращалось к первоначальным величинам.

Результаты изучения количественных параметров системного кровотока у обследованных больных (табл. 1) свидетельствуют о том, что у больных преобладал эукинетический тип кровообращения (сердечный индекс равен $(2,2 \pm 0,1)$ л/мин/м²), со снижением УОК и МОК и повышением ОПС.

Таблица 1. Показатели центральной гемодинамики у больных с цереброваскулярной патологией, обусловленной гипертонической болезнью, до и после лечения

Показатель	Группа контроля	Больные с дисциркуляторной энцефалопатией				
		до лечения	после лечения			
			1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
УОК, мл	78,4±4,6	64,4±8,4	65,3±7,1	50,0±5,3	64,7±6,1	74,5±9,4
МОК, л/мин	4,7±0,2	4,4±0,7	4,8±0,5	4,4±0,6	4,4±0,5	5,2±6,6
ОСВ, мл/с	279,0±17,0	186,0±26,0	200,0±23,0	179,0±22,0	195,0±23,0	270,0±15,0
ОПС, у. е.	1690,0±90,0	2418,0±88,0	2000,0±90,0	2182,0±80,0	2181,0±88,0	1846,0±90,0
СИ, л/мин/м ²	2,8±0,1	2,2±0,3	2,3±0,3	1,9±0,3	2,3±0,3	2,7±0,3

После проводимой терапии у пациентов 1-й группы наступало восстановление параметров центральной гемодинамики: УОК и МОК возвращались в нормальные пределы, однако ОПС оставалось высоким.

Во 2-й клинической группе существенных гемодинамических изменений не наблюдалось, в 3-й — сохранялись высокие значения ОПС, в 4-й — наблюдалось восстановление параметров системной гемодинамики.

Результаты проведенных исследований состояния церебральной гемодинамики по данным РЦГ (табл. 2) указывали на замедление скорости тока крови, удлинение периодов полунакопления и полувыведения у всех пациентов.

После лечения телмисартаном (микардисом) больных с цереброваскулярной патологией, обусловленной гипертонической болезнью, отмечается нормализация параметров S, Та и Тб. После лечения ницерголином (сермионом) и нимодипином (нимотопом) и эналаприлом наступала нормализация параметров РЦГ. После терапии телмисартаном (микардисом) и нимодипином (нимотопом) показатели РЦГ приближались к норме.

Таблица 2. Состояние мозгового кровообращения у больных с цереброваскулярными нарушениями, обусловленными гипертонической болезнью, по данным РЦГ до и после лечения

Показатель	Группа контроля	Больные с дисциркуляторной энцефалопатией				
		до лечения	после лечения			
			1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
S, с	9,1±0,4	8,7±0,5	8,9±0,5	8,8±0,5	8,8±0,5	9,0±0,3
Та, с	3,8±0,2	6,5±0,1	4,9±0,1	5,5±0,1	5,5±0,1	3,7±0,1
Тб, с	5,4±0,1	9,2±0,1	6,0±0,1	8,0±0,1	6,0±0,1	5,5±0,1

По данным УЗДПГ у обследованных больных регистрировался кровоток по передней, средней и задней мозговым артериям с обеих сторон.

Линейная скорость кровотока (ЛСК) в передней мозговой артерии уменьшилась $[(28,5 \pm 6,2)$ против $(45,1 \pm 7,2)$ см/с; $p < 0,01$], в средней мозговой артерии значительно уменьшилась $[(39,5 \pm 6,9)$ против $(64,3 \pm$

$9,3)$ см/с; $p < 0,01$], а в задней мозговой артерии существенно не менялась $[(30,1 \pm 14,1)$ против $(29,3 \pm 14,1)$ см/с; $p < 0,05$], что свидетельствовало о снижении эластико-тонических свойств церебральных сосудов.

В 1-й группе ЛСК в бассейнах передней и задней мозговых артерий существенно не менялась, в средней мозговой артерии составляла $(70,3 \pm 6,2)$ против $(39,5 \pm 6,9)$ см/с ($p < 0,01$). Во 2-й и 3-й группах ЛСК во всех основных сосудистых бассейнах возвращалась к норме. В 4-й группе ЛСК в передней и задней мозговых артериях достигала нормы, а в средней мозговой артерии даже несколько повышалась $[(72,6 \pm 9,1)$ против $(64,3 \pm 9,3)$ см/с; $p < 0,05$].

При проведении МРТ головного мозга у лиц, страдающих цереброваскулярными нарушениями, обусловленными гипертонической болезнью, визуализировалось расширение желудочковой системы, субарахноидальных пространств и зоны перивентрикулярного свечения.

Зоны перивентрикулярного свечения располагались, как правило, в области рогов и тел боковых желудочков и определялись как широкие гиперинтенсивные поло-

сы, с нечеткими наружными контурами, окружающие боковые желудочки по периметру. Степень выраженности перивентрикулярного свечения была оценена от 0 до 3 баллов: 0 — отсутствие свечения, 1 — незначительные изменения, 2 — умеренные, 3 — резко выраженные.

На фоне проводимой терапии у всех больных уменьшилась интенсивность перивентрикулярного свечения, а у пациентов 4-й клинической группы (у 10 человек) интенсивность МР-сигнала от него приблизилась к таковой от белого вещества головного мозга. При этом визуализировались размытость контуров гиперинтенсивных областей, их форма становилась неопределенной, а в 4-й группе они становились значительно меньшими по площади или совсем исчезали.

У пациентов 1-й клинической группы степень выраженности лейкоараииа составила 2, во 2-й — 2, в 3-й — 2 и в 4-й — 0–1.

В табл. 3 представлены показатели нейрогормонального гомеостаза у обследованных больных до и после проводимой терапии, свидетельствующие о расстройстве функционирования гипоталамо-гипофизарной и гипофизарно-надпочечниковой систем при цереброваскулярной патологии, обусловленной гипертонической болезнью.

Таблица 3. Состояние нейрогормонального гомеостаза у больных с цереброваскулярной патологией, обусловленной гипертонической болезнью

Гормон	Группа контроля	Больные с дисциркуляторной ангиоэнцефалопатией				
		до лечения	после лечения			
			1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Пролактин, Мкг/л	10,9±1,3	30,3±2,5*	20,8±2,5*	24,4±2,5*	21,5±2,5*	14,9±2,5*
СТГ, мкЕД/мл	0,6±0,2	1,8±0,4	1,1±0,2	1,6±0,3	1,2±0,2	0,8±0,2
ТТГ, мкг/л	1,2±0,4	2,5±1,2	1,9±1,1	2,1±1,1	2,1±1,1	1,4±1,2
АКТГ, пг/мл	30,8±3,4	60,1±4,1*	51,8±4,1*	59,1±4,1*	59,2±4,1*	40,1±4,0*
Кортизол, нмоль/л	466,1±28,6	700,1±66,8 [#]	505,9±30,9 [@]	600,2±65,6 [@]	600,2±65,6 [@]	496,1±31,6 [@]

* p<0,05; # p<0,001; @ p<0,01.

В 1-й клинической группе после проводимого лечения концентрации СТГ, пролактина, ТТГ, АКТГ и кортизола несколько снижались, во 2-й и 3-й — концентрации показателей нейрогормональной системы существенно не менялись, а в 4-й — приближались к их нормальным значениям.

Таким образом, телмисартан (микардис) положительно влияет на параметры центральной и церебральной гемодинамики, восстанавливает нарушенную систему нейрогормонального гомеостаза. Это способствует предохранению головного мозга от ишемии и гипоксии в условиях цереброваскулярной пато-

логии, что подтверждено данными МРТ, что объясняется содержанием в структурах головного мозга ангиотензиновых рецепторов, которые блокируются телмисартаном.

В литературе описаны экспериментальные исследования по вживлению блокаторов ангиотензиновых рецепторов в головной мозг крыс. Перед индукцией ишемии нервной ткани в течение 5 дней восстанавливались центральные нейрональные перестройки и факторы транскрипции, связанные с нейродегенерацией и запрограммированной смертью клеток [17].

В отличие от других вазоактивных веществ телмисартан (микардис) является комплексным комбинированным лекарственным препаратом, влияющим на различные звенья патогенеза цереброваскулярных нарушений. При этом важно динамическое наблюдение за больными с цереброваскулярными нарушениями всех стадий и дифференцированное назначение вазоактивных препаратов.

Изучение состояния церебральной гемодинамики, тонико-эластических свойств сосудов и морфофункционального состояния головного мозга при лечении вазоактивными и метаболическими лекарственными средствами показывает, что применение

телмисартана (микардиса), ницерголина (сермиона) в сочетании с нимодипином (нимотопом) эффективно у больных дисциркуляторной энцефалопатией, обусловленной гипертонической болезнью. Лечение данными препаратами необходимо проводить под контролем параметров церебральной и центральной гемодинамики для исключения синдрома «обкрадывания» и профилактики нарушений ритмов сердца.

При возможном прогрессировании дисциркуляторной энцефалопатии следует прибегать к увеличению доз данных лекарственных средств.

Список литературы

1. *Иванив А.П., Курако Ю.Л.* Современные алгоритмы диагностики у больных с сосудистыми (дисциркуляторными) энцефалопатиями в зависимости от вариантов течения гемодисциркуляций. Укр. мед. часопис 2001; 5: 19–26.
2. *Бурцев Е.М.* Дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1998; 98: 45–48.
3. *Радзевич А.Э.* Ишемические поражения головного мозга. Харьков. мед. журн. 1996; 3: 16–20.
4. *Ганджа И.М.* Атеросклероз. Лікар. справа 1997; 6: 3–8.
5. *Ищенко М.М., Нечай Е.О.* Лечение пентоксифиллином и коргликоном больных с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне атеросклеротического поражения магистральных артерий головы. Врач. дело 1996; 1–2: 143–145.
6. *Ищенко М.М., Дорогий А.Н., Нечай Е.Е.* Лечение вазоактивными и кардиотоническими средствами больных с начальными проявлениями неполноценности кровоснабжения мозга при окклюзирующих поражениях магистральных сосудов головы. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1991; 6: 71–74.
7. *Кузнецова С.М.* Влияние танакана на функциональное состояние центральной нервной системы у больных с остаточными явлениями инсульта. Врач. дело 1997; 6: 132–134.
8. *Меридит П.* Характеристика оптимальной дозировки антагониста рецепторов ангиотензина II (телмисартана). Амер. журн. кардиологов 1999; 84: 2А.
9. *Lacourciere Y., Neutel J.M.* Twenty-four hour blood pressure monitoring to compare efficacy and duration of action of the ATII antagonist telmisartan to amlodipine. Hypertens. 1997; 10: 7А.
10. *Mallion J.M., Lacourciere Y.* Telmisartan Blood Pressure Monitoring Group. A comparison of the blood pressure profile of telmisartan and losartan at 18–24 hours post-dosing as measured by ambulatory blood pressure monitoring. Hypertens. 1998; 11: 262А.
11. *Маньковский Б.Н.* Терапия хронической цереброваскулярной недостаточности у больных сахарным диабетом препаратом «Сермион» («Ницерголин»). Укр. мед. часопис 1997; 5: 26–28.
12. *Шкловский В.М., Визель Т.Г.* Применение препарата нимотоп в процессе нейрореабилитации больных с нарушениями мозгового кровообращения: Метод. рекомендации. К., 1996. 15 с.
13. Антагонист кальция нимотоп в современной неврологической, нейрохирургической и психиатрической практике. Информация компании «Bayer AG». Укр. мед. часопис 2001; 2: 77–80.
14. Карлов В.А. Неврология. М.: Мед. информ. агентство, 2002. 640 с.
15. *Бильченко А.В.* Взаимосвязь изменений биомеханики сердца и гемодинамики с состоянием предсердного натрийуретического фактора у больных гипертонической болезнью. Эксперим. и клин. медицина 1999; 4: 29–31.
16. *Волошина Н.П.* Дифференциально-диагностические клинично-морфологические (МР-томографические) критерии энцефалопатий атеросклеротического, гипертонического генеза, протекающих с синдромом деменции. Укр. вестн. психоневрологии 1995; 3: 69–71.
17. *Dei W.J., Funk A., Herdegen T.* Blockade of central angiotensin AT(1) receptors improves neurological outcome and reduces expression of AP-1 transcription factors after focal brain ischemia in rats. Stroke 1999; 30: 2391–2398.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВПЛИВУ ТЕЛМІСАРТАНУ (МІКАРДИСУ) ТА ІНШИХ ВАЗОАКТИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА СИСТЕМНИЙ І МОЗКОВИЙ КРОВООБІГ, МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГОЛОВНОГО МОЗКУ ТА НЕЙРОГОРМОНАЛЬНИЙ ГОМЕОСТАЗ У ХВОРИХ НА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНУ ПАТОЛОГІЮ

Р.В. Капустін

Проведене дослідження показало, що телмисартан (мікардис) на відміну від інших вазоактивних засобів відновлює системний та мозковий кровообіг, запобігаючи головний мозок від ішемії. Встановлено, що сполучення телмисартану та німодипіну позитивно впливає на систему нейрогормонального гомеостазу у хворих на цереброваскулярні порушення. У зв'язку з цим можна рекомендувати мікардис для лікування хворих на дисциркуляторну енцефалопатію.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, цереброваскулярна патологія, нейрогормональний гомеостаз, мікардис, мозковий та системний кровообіг.

THE COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF INFLUENCE OF TELMISARTAN (MICARDIS) AND OTHERS VASOACTIVE MEDICAL PRODUCTS ON SYSTEM AND BRAIN BLOOD CIRCULATION, THE MORPHO-FUNCTIONAL CONDITION OF THE BRAIN AND NEUROHORMONAL HOMEOSTASIS AT PATIENTS WITH BRAIN BLOOD CIRCULATION THE PATHOLOGY

R.V. Kapustin

The carried out research has shown, that telmisartan (micardis), as against others vasoactive preparations restores system and brain blood circulation, protecting a brain from an ischemia. It was established, that the combination telmisartan and nimodipinum positively influences system neurohormonal a homeostasis at patients with brain blood circulation infringements. The before it is possible to recommend micardis for treatment of patients with dyscirculation encephalopathy.

Key words: hypertonic illness, cerebrovascular pathology, neurohormonal homeostasis, micardis, brain and system blood circulation.

Поступила 19.04.05

ПЕДІАТРІЯ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МОНТЕЛУКАСТА В КАЧЕСТВЕ БАЗИСНОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ

Ю.В. Одинец, М.Л. Водолажский

Харьковский государственный медицинский университет

В настоящее время нет единых данных о том, что является «золотым стандартом» противовоспалительной терапии при бронхиальной астме. В связи с этим вполне понятен интерес исследователей и практиков к синтезу и изучению новых лекарственных препаратов с учетом раскрытия и уточнения некоторых механизмов, медиаторов воспаления. Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют об отчетливом противовоспалительном эффекте антилейкотриенов в качестве монотерапии обострений бронхиальной астмы средней степени тяжести и выраженном противовоспалительном эффекте сочетанной терапии (фликсотид и монтелукаст) периода обострения бронхиальной астмы тяжелой степени у детей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, лейкотриены, оксид азота, монтелукаст.

Изменение в последние десятилетия представлений о патогенезе бронхиальной астмы (БА) и обоснование необходимости длительной противовоспалительной терапии, закрепленное Международным консенсусом по БА, существенно изменило проблему этой патологии, но не решило ее. Наряду с совершенствованием методов диагностики БА, разработкой механизмов ее развития, необходимо повышение эффективности лечения и профилактики БА вообще и у детей в частности, контроль за течением болезни и улучшение качества жизни ребенка. Несмотря на акцент в лечении БА на применении противовоспалительных препаратов, применении, разработке и внедрении новых лекарственных средств, обладающих противовоспалительными эффектами (кромоллины, глюкокортикоиды, теофиллины и др.), продолжает оставаться значимым и частота неблагоприятного течения и исходов БА, и частота развития осложнений [1, 2], а среди специалистов, согласно данным организаций по контролю над лекарственными средствами в США (FDA), нет единого мнения о том, что является «золотым стандартом» противовоспалительной терапии при БА [3].

Можно указать на ряд препаратов (блокаторы фактора активации тромбоцитов и тромбоксана, антител к ИЛ-4, ИЛ-5, ФНО, IgE, ингибиторы триптазы, антагонисты ре-

цепторов НК-2, антилейкотриеновые препараты и др.), воздействующих на те или иные звенья (медиаторы) воспаления и прошедших даже клинические испытания [2]. Среди них только антилейкотриеновые препараты были рекомендованы для применения при лечении больных БА.

Эффективность антилейкотриенов показана:

- в виде монотерапии больных с легкой степенью БА;
- при лечении «аспириновой астмы»;
- в качестве «терапии усиления» (ингаляционные кортикостероиды + антилейкотриены);
- при снижении дозы ингаляционных кортикостероидов добавление антилейкотриенов (так называемая «спаринг-терапия»);
- при постнагрузочном бронхоспазме.

Однако клиническая эффективность антилейкотриеновых препаратов в качестве базисной терапии БА (моно- или сочетанной терапии) в период обострения у детей четко не определена до настоящего времени.

Цель исследования — провести сравнительную оценку клинической эффективности монтелукаста в качестве возможной терапевтической альтернативы ингаляционным кортикостероидам в период обострения среднетяжелого течения и «терапии усиления» (ингаляционные кортикостероиды и

антилейкотриены) — тяжелого течения БА у детей.

Материал и методы. Исследования проведены в пульмонологическом отделении городской детской клинической больницы № 16 г. Харькова и пульмонологических отделениях Харьковской областной детской клинической больницы и Харьковской областной детской клинической больницы № 1.

Обследовано 48 больных в возрасте от 8 до 15 лет с верифицированным диагнозом БА по общепринятым критериям в соответствии с Международным консенсусом.

Больные были распределены в две группы с двумя подгруппами (а и б) внутри каждой. Процедура рандомизации и стратификации предусматривала выделение групп больных, сопоставимых по тяжести, фоновым состояниям, давности, выраженности заболевания, полу и возрасту, а также контролируемость исследования в параллельных группах. О сопоставимости включенных в исследование больных в группах по подгруппам свидетельствуют данные, представленные в табл. 1.

1а подгруппу — группу сравнения — составили 10 больных со среднетяжелым течением БА, которые получали в качестве противовоспалительной терапии фликсотид фирмы «GlaxoSmithKline» в дозе

200 мкг/сут; 1б подгруппу — основную группу альтернативного противовоспалительного лечения антилейкотриенами — 13 детей со среднетяжелой формой БА, получавших монтелукаст (Сингуляр, MSD) 5 мг однократно на ночь. Фактически эту группу составили 11 больных, поскольку 2 детей в связи с ухудшением состояния через 2 дня от начала терапии монтелукастом были переведены на противовоспалительную терапию ингаляционными кортикостероидами.

2а подгруппу (группу сравнения для 2б подгруппы) составили 15 больных тяжелой формой БА в период обострения, которые в качестве противовоспалительной терапии получали фликсотид 400 мкг/сут. 2б подгруппу составили 10 больных тяжелой формой БА в период обострения, которые получали сочетанную противовоспалительную терапию: фликсотид в дозе, равной 1/2 дозы, получаемой больными 2а подгруппы, — 200 мкг/сут и монтелукаст 5 мг однократно на ночь. Больные 2б подгруппы составили основную группу сочетанного применения ингаляционных кортикостероидов и монтелукаста («терапии усиления»).

Включение больных в испытываемую группу осуществлялось с согласия детей и их родителей. Переносимость монтелукаста

Таблица 1. Характеристика больных в группах, включенных в исследование

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	1а, сравнения (n=10)	1б, основная (n=11)	2а, сравнения (n=15)	2б, основная (n=10)
Тяжесть течения заболевания	Среднетяжелая форма		Тяжелая форма	
Период наблюдения	Обострение БА		Обострение БА	
Пол	м (n=5)	м (n=6)	м (n=9)	м (n=7)
	д (n=5)	д (n=5)	д (n=6)	д (n=3)
Длительность заболевания, годы	4,10±1,82	4,00±0,88	6,8±2,3	6,6±2,0
Частота приступов, раз/нед	3,6±0,9	3,3±0,6	6,0±0,7	5,9±0,9
Частота ночных приступов, раз/нед	2,2±0,3	2,5±0,2	5,4±0,3	5,5±0,4
ОФВ ₁ , %	88,7±4,4	89,1±8,6	68,7±8,4	67,2±9,3
ПСВ, %	69,7±9,3	73,5±5,1	56,7±8,8	57,4±6,2
МОС ₂₅ , %	74,0±6,6	73,2±3,3	54,0±4,8	55,2±4,0
МОС ₅₀ , %	60,7±5,3	62,5±6,8	50,7±3,7	49,9±7,2
МОС ₇₅ , %	62,7±5,8	59,1±7,3	42,7±8,9	46,4±7,1
ПОС, %	70,7±8,2	71,5±6,4	57,7±6,3	56,8±4,8
Суточная вариабельность ПОС, %	25,0±4,8	24,4±5,2	34,1±3,1	35,6±5,5
Базисная терапия	ингаляц. фликсотид 200 мкг/сут	монтелукаст 5 мг/сут	ингаляц. фликсотид 400 мкг/сут	ингаляц. фликсотид 200 мкг/сутки + монтелукаст 5 мг/сут

у всех детей (кроме отмеченных 2 случаев, когда, несмотря на хорошую переносимость, отмечался «выход» БА из-под контроля) была хорошей. Только у одного больного отмечалась кратковременная головная боль на 4-й день терапии монтелукастом. У всех больных, получавших монтелукаст, не регистрировалось повышения уровней аланиновой и аспарагиновой трансаминаз. Как правило, большинство детей отмечало также хорошие вкусовые качества препарата.

Всем больным был назначен общепринятый в период обострения режим, гипоаллергенная диета в пределах 5-го стола по Певзнеру, β_2 -агонисты (сальбутамол) по потребности, которая учитывалась.

Назначенную терапию больные получали в течение 4 нед. Перед назначением препаратов, а также через 7 дней и 1 мес от начала терапии проводилось обследование, включающее оценку клинических проявлений астмы, пикфлоуметрию с определением пиковой скорости выдоха (ПСВ) и суточной лабильности бронхов (СЛБ). В исходном состоянии и через 1 мес проводились лабораторные исследования (иммунологические, уровень лейкотриенов в крови) и спирография (определение основных параметров функции внешнего дыхания: форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду (в % от должных величин) (ОФВ₁), пиковой объемной скорости выдоха (ПОС_{выд}), максимальной объемной скорости после выдоха 25, 50 и 75 % форсированной жизненной емкости легких (МОС₂₅; МОС₅₀; МОС₇₅)).

Иммунологические методы включали в себя: определение уровня IgA, IgM, IgG в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии в агаре Difko по G. Manchini et al., общего IgE в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием тест-системы фирмы «Labodia» (Швейцария), показателей клеточного звена иммунитета, определяя в крови с помощью моноклональных антител уровни CD19 и субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8), используя коммерческие наборы «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург), с последующим вычислением иммунорегуляторного индекса (ИРИ). Кислородзависимые и кислороднезависимые механизмы фагоцитоза оценивали по НСТ-тесту (по J. Stuart et al. в модификации Б.С. Нагоева), уровню миелопероксидазы (МП) по методу Грехема-Кноля, лизосомальных катионных белков (ЛКБ) по методу Шубича.

Изучение уровня лейкотриена В₄ и суммарного содержания цистеиниловых лей-

котриенов (дисЛТ) С₄, D₄, E₄ в плазме крови проводили иммуноферментным методом по стандартному протоколу тест-системы «Сауман» (США), а изучение уровня оксида азота по содержанию его стабильного метаболита NO₂ в плазме крови — спектрофотометрическим методом Грисса–Илосвая.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что положительная динамика клинических показателей у больных, получавших в качестве базисной терапии монтелукаст при среднеотяжелом течении БА (16 подгруппа), регистрировалось уже спустя 1 нед после начала приема препарата. Динамика клинических показателей у детей, получавших монтелукаст, и у больных из группы сопоставления представлена в табл. 2. Как следует из табл. 2, достоверное снижение количества приступов за неделю в 2 раза по сравнению с исходным периодом регистрировалось у детей, получавших монтелукаст, и в 2,4 раза у больных, получавших в качестве базисной терапии ингаляционный кортикостероид фликсотид в дозе 200 мкг/сут. Еще более значимым было снижение количества ночных приступов спустя 1 нед после начала базисной терапии в сравнении с исходным состоянием у больных испытываемой группы и группы сравнения (в 6,4 и 10,0 раз соответственно; $p < 0,001$). И хотя положительная динамика клинических показателей обострения БА средней тяжести была более выраженной у больных группы сравнения, получавших в качестве базисной терапии ингаляционный кортикостероид фликсотид, чем у больных, получавших монтелукаст, различия их оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$).

Анализ влияния монтелукаста на бронхиальную проходимость у больных БА средней степени тяжести показал, что уже через 1 нед после начала приема препарата регистрировалось по данным пикфлоуметрии увеличение ПОС_{выд} в среднем на 9,6 % по сравнению с исходными показателями, в результате чего значения ПОС_{выд} входили в рамки должных (т. е. > 80 %) величин. Мониторинг ПОС_{выд} при применении монтелукаста свидетельствовал о существенном увеличении как утренних, так и вечерних показателей ПОС_{выд} к концу 1-й недели применения его по сравнению с исходным состоянием и, следовательно, об уменьшении показателей суточного разброса ПОС_{выд}. При этом значения показателей ПОС_{выд} у больных группы сравнения, получавших в

Таблица 2. Динамика некоторых клинических и функциональных показателей у детей со среднетяжелым и тяжелым течением бронхиальной астмы на фоне терапии монтелукастом ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа					
	исходное состояние		через 1 нед		через 1 мес	
	1а	1б	1а	1б	1а	1б
Количество приступов в неделю	3,6±1,1	3,6±0,6	1,48±0,16	1,61±0,33*	0,84±0,04*	0,90±0,07*
Количество ночных приступов в неделю	2,2±0,3	2,5±0,2	0,22±0,04*	0,36±0,05*#	0*	0*
Количество дней в месяц без симптомов астмы	18,9±3,3	19,1±2,6	—	—	27,1±3,1	25,2±2,7
ПОС _{выд} , %	69,7±9,3	73,5±5,1	87,8±2,35	83,1±3,41	93,20±4,29*	89,80±3,94*
Суточная вариабельность ПОС _{выд} , %	25,0±4,8	24,4±5,2	16,1±2,3	18,1±1,8	8,7±1,9*	11,1±2,6*
	2-я группа					
	исходное состояние		через 1 нед		через 1 мес	
	2а	2б	2а	2б	2а	2б
Количество приступов в неделю	6,0±0,7	5,9±0,9	2,9±1,0*	3,1±0,9*	1,21±0,6*	1,4±0,8*
Количество ночных приступов в неделю	5,4±0,3	5,5±0,4	1,08±0,42*	2,25±0,35*	0*	0*
Количество дней в месяц без симптомов астмы	7,5±0,9	7,7±0,7	—	—	23,6±3,3*	21,7±2,9*
ПОС _{выд} , %	57,7±6,3	56,8±4,8	79,9±3,3*	77,4±2,8*	86,3±4,1*	82,2±3,5*
Суточная вариабельность ПОС _{выд} , %	34,1±3,1	35,6±5,5	19,9±2,7*	21,6±1,9*	14,7±4,1*	16,8±1,1*

Примечание. Различия достоверны: * по сравнению с показателем в исходном периоде внутри подгруппы; # между показателями сравниваемых подгрупп (1а — 1б; 2а — 2б).

качестве базисной терапии ингаляционный фликсотид 200 мкг/сут, через 1 нед после базисной терапии были лучше, чем у больных испытуемой группы, однако выявленные различия оказались статистически незначимыми.

Через 1 мес от начала базисной терапии у больных испытуемой группы и группы сравнения в клиническом течении БА средней тяжести можно было отметить существенные положительные сдвиги, проявляющиеся, во-первых, ликвидацией ночных эпизодов приступов ее; во-вторых, практически ликвидацией приступов астмы у большинства больных, что позволило говорить о наступлении ремиссии в течении заболевания. Только у 3 больных (у 1 больного группы сравнения и у 2 — испытуемой группы) в течение последних 3 нед отмечено несколько эпизодов легких приступов заболевания, указывающих на неустойчивую ремиссию в течении заболевания. Положительный эффект монтелукаста и ингаляционного фликсотиды у больных испытуемой и группы срав-

нения подтверждается и статистически значимым ростом динамических показателей ПОС_{выд}. Суточная вариабельность ПОС_{выд} находилась в пределах нормативных значений и составляла (16,8±1,1) и (14,7±4,1) % у больных испытуемой и контрольной групп соответственно. Суточные размахи данных показателей уменьшились в 2,1 и 2,3 раза по сравнению с исходным состоянием, подтверждая уменьшение бронхиальной гиперреактивности и способность противовоспалительных препаратов монтелукаста и фликсотиды улучшать и надежно контролировать бронхиальную проходимость.

Последнее положение аргументируется и достоверным увеличением количества дней в месяц без симптомов астмы до (25,9±2,7) дня по сравнению с (19,1±2,6) дня в исходном состоянии у детей, получавших монтелукаст в качестве базисной терапии, и до (27,1±3,1) дня при (18,9±3,3) дня в исходном состоянии у детей, получавших ингаляционный кортикостероид. Разница в количестве дней без симптомов астмы у больных, полу-

чавших в качестве базисной противовоспалительной терапии либо монтелукаст, либо фликсотид статистически незначима.

Таким образом, применение монтелукаста при обострении БА средней степени тяжести в качестве базисной противовоспалительной терапии весьма эффективно по влиянию как на клинические проявления заболевания, так и на функциональные показатели органов дыхания. Сравнение изучаемых показателей проявлений БА и функции внешнего дыхания у больных сопоставимых групп свидетельствует о незначимо большей результативности применения фликсотид в дозе 200 мкг/сут в сравнении с применением монтелукаста, однако в целом у больных со средней степенью БА монтелукаст не уступает по своим эффектам ингаляционному кортикостероиду, поскольку из 13 больных БА, получавших монтелукаст, положительный эффект достигнут у 11 (84,6 %) детей [у 9 — отлично (69,2 %) и у 2 — хорошо (15,4 %)], эффект не достигнут у 2 больных (15,4 %).

У больных группы контроля отличный эффект достигнут у 9 (90 %) больных, у 1 (10 %) — хороший.

Характеризуя полученные результаты, следует признать, что они обусловлены у больных испытуемой группы противовоспалительным действием монтелукаста, поскольку он не обеспечивает непосредственного бронхолитического эффекта. Выраженное противовоспалительное действие монтелукаста (как и фликсотид у больных группы сравнения) и обусловило опосредованно улучшение механических свойств системы внешнего дыхания.

О правомочности подобной трактовки свидетельствует и положительная динамика

ка некоторых лабораторных показателей активности аллергического воспалительного процесса, в частности уменьшение уровней эозинофилов в периферической крови с $(6,8 \pm 0,4) \%$ в исходном состоянии до $(4,5 \pm 0,1) \%$ через 1 мес терапии монтелукастом [у больных группы сравнения с $(7,0 \pm 1,7)$ до $(5,0 \pm 0,3) \%$]. У больных обеих групп спустя 1 мес после терапии обострения БА уменьшились значения показателей гликопротеидов и серомукоидов сыворотки крови. Так, у детей, получавших монтелукаст, они уменьшились соответственно с $(0,445 \pm 0,033)$ до $(0,360 \pm 0,048)$ ед. опт. пл. и с $(0,216 \pm 0,066)$ до $(0,197 \pm 0,031)$ ед. опт. пл. и у детей, получавших фликсотид, — с $(0,442 \pm 0,073)$ до $(0,381 \pm 0,052)$ ед. опт. пл., с $(0,213 \pm 0,045)$ до $(0,190 \pm 0,030)$ ед. опт. пл. соответственно.

О противовоспалительном эффекте базисной терапии, представляется, свидетельствует и динамика уровней медиаторов аллергического воспаления (лейкотриенов, оксида азота) в плазме крови спустя 1 мес от ее начала в сравнении с исходным периодом (табл. 3).

Как следует из табл. 3, у больных в период обострения со среднетяжелым течением БА спустя 1 мес после базисной терапии монтелукастом по сравнению с исходным периодом регистрируется снижение уровня ЛТВ₄ в плазме крови и статистически значимое снижение показателей цистеиниловых лейкотриенов ($p < 0,05$), не достигая, однако, уровня нормативных значений. Уровень цисЛТ в плазме крови у больных этой группы несколько ниже, чем у больных группы сравнения, однако эти различия статистически незначимы. Видимо, уровень лейкотриенов крови, как и других медиато-

Таблица 3. Динамика уровней лейкотриенов и оксида азота в плазме крови у детей со среднетяжелым и тяжелым течением бронхиальной астмы на фоне терапии монтелукастом ($M \pm m$)

Группы	Срок исследования	цисЛТ, пг/мл	ЛТВ ₄ , пг/мл	NO ₂ , мкмоль/л
1а подгруппа (сравнения) (n=10)	Исходное состояние	342,96±65,56	312,80±44,97	5,92±0,38
	Через 1 мес	227,51±63,77	305,59±58,58	3,14±0,80*
1б подгруппа (основная) (n=11)	Исходное состояние	356,95±35,60	325,68±13,90	5,29±0,72
	Через 1 мес	198,63±13,18*	304,38±29,39	3,52±0,61
2а подгруппа (сравнения) (n=15)	Исходное состояние	391,34±22,15	327,44±37,62	7,98±1,79
	Через 1 мес	281,03±58,67	310,85±15,75	3,21±0,57*
2б подгруппа (основная) (n=10)	Исходное состояние	416,66±42,42	297,60±41,75	7,81±1,37
	Через 1 мес	222,16±37,35*	259,33±26,28	3,70±0,62*
Здоровых детей (n=20)		113,83±35,82	294,34±24,93	2,36±0,16

* Различия достоверны по сравнению с показателем в исходном состоянии.

ров, снижается вследствие угасания интенсивности воспалительной реакции под влиянием противовоспалительной терапии, а механизм подавления ее под влиянием монтелукаста заключается в конкуренции за лейкотриеновые рецепторы, не в ингибции синтеза или активации процессов их метаболизации и разрушения. Думается, этим следует объяснить отсутствие существенной разницы в снижении уровня лейкотриенов в плазме крови у больных, получавших в качестве противовоспалительной терапии монтелукаст либо фликсотид.

Следует указать также на отчетливый противовоспалительный эффект монтелукаста и в отношении другого медиатора воспалительного процесса — оксида азота, уровень которого в плазме крови достоверно снижался спустя 1 мес после приема препарата в сравнении с исходным периодом. Заметим, что аналогичная динамика уровня оксида азота в крови отмечена и у больных группы контроля, получавших в качестве базисной терапии фликсотид. Может быть, следовало бы отметить также более выраженную тенденцию к снижению его уровня в плазме крови на фоне применения фликсотида.

Итак, применение монтелукаста в качестве базисной терапии в период обострения среднетяжелой БА у детей обеспечивает отчетливый клинический эффект, проявляющийся регрессией клинических признаков обострения и статистически значимым улучшением показателей функции внешнего дыхания уже после 1-й недели лечения и особенно после 4 нед активной терапии. Монтелукаст оказывает существенный противовоспалительный эффект. Монтелукаст уступает незначительно ингаляционному кортикостероиду фликсотиду в оптимальных дозах, однако, очевидно, может использоваться в качестве альтернативной противовоспалительной терапии обострений БА средней степени тяжести, а не только на этапах восстановительного или противорецидивного лечения.

Небезынтересны результаты анализа сочетанного применения монтелукаста 5 мг/сут с ингаляционным кортикостероидом фликсотидом 200 мкг/сут у 10 больных в период обострения тяжелой БА в сопоставлении с применением в качестве базисной терапии фликсотида 400 мкг/сут 15 детьми (группа сравнения) в период обострения тяжелой БА.

Как следует из табл. 2, уже через 1 нед после начала базисной терапии у больных обеих групп при существенном улучшении общего состояния, самочувствия, ликвида-

ции одышки и почти полностью физикальных изменений в легких достоверно уменьшилось общее количество приступов в неделю, а через 1 мес терапии базисными препаратами у больных как испытуемой группы, так и группы сравнения регистрировались единичные эпизоды приступов БА, что позволяло констатировать формирование неполной, неустойчивой ремиссии БА тяжелой степени. Следовательно, противовоспалительная терапия ингаляционным кортикостероидом фликсотидом в оптимальной дозе 400 мкг/сут и сочетанная противовоспалительная терапия монтелукастом 5 мг/сут и фликсотидом ингаляционным 200 мкг/сут в период обострения тяжелой степени БА у детей оказывает выраженный существенно значимый противовоспалительный эффект, позволяющий купировать обострение БА тяжелой степени. Однако противовоспалительный эффект, регистрируемый у больных обеих групп, не равнозначен, он более выражен у больных, получавших фликсотид, чем у больных испытуемой группы, получавших фликсотид 200 мкг/сут и монтелукаст 5 мг/сут. Так, у больных группы сравнения через 1 нед от начала базисной терапии количество приступов уменьшилось в 2 раза по сравнению с исходным, у больных испытуемой группы — в 1,9 раза, через 4 нед базисной терапии у больных группы сравнения количество приступов уменьшилось в 5 раз, а у больных испытуемой группы — в 4 раза по сравнению с исходным состоянием, однако эти различия статистически незначимы.

Базисная терапия на начальных этапах влияет на частоту ночных приступов, количество которых достоверно (в 4,58 раза) уменьшилось у больных группы сравнения через 1 нед от ее начала. Количество ночных приступов также достоверно уменьшилось через 1 нед и у больных, получавших ингаляционный фликсотид 200 мкг/сут в сочетании с монтелукастом 5 мг/сут, но менее значимо, — в 2,68 раза по сравнению с исходным состоянием. Разница частоты ночных приступов у больных, получавших стандартную противовоспалительную терапию (фликсотид 400 мкг/сут), и у больных испытуемой группы статистически значима ($p < 0,05$). Однако при продолжении противовоспалительной терапии эти различия нивелируются и уже через 1 мес от начала базисной терапии как у больных группы сравнения, так и у больных испытуемой группы ночные приступы астмы не регистрировались. Следует указать на то, что полученные данные несколько отличаются от

результатов исследования К. Malstrom et al. [3], которые, отмечая большую эффективность беклометазона, находили более выраженным и ранним действие монтелукаста в начале лечения.

О противовоспалительном эффекте базисной терапии у больных, получавших в оптимальных дозах ингаляционный фликсотид, и у больных, получавших сочетанную терапию фликсотидом 200 мкг/сут и монтелукастом 5 мг/сут, свидетельствует и статистически достоверное возрастание спустя 1 мес от ее начала количества дней в месяц без симптомов астмы в 2,8 раза у больных испытываемой группы и в 3,2 раза у больных группы сравнения.

Наряду с клиническим улучшением отмечены положительные сдвиги под влиянием противовоспалительной терапии и показателей функции внешнего дыхания, особенно таких значимых для БА, как ПОС^{выд} и суточная вариабельность ПОС. Так, показатели ПОС^{выд}, которые в исходном периоде у больных обеих групп были снижены на 25–28 % по сравнению с нормой, уже через 1 нед после базисной терапии монтелукастом повысились в среднем на 20,6 %, а у больных группы сравнения — в среднем на 22,2 %, что свидетельствовало об улучшении вентиляционной функции легких и уменьшении бронхиальной проходимости у больных БА с начала активной базисной терапии. У больных, принимавших в качестве базисной терапии фликсотид ингаляционно, эти показатели были несколько лучше.

Спустя 1 мес у больных обеих групп после базисной терапии регистрировали дальнейший рост динамических показателей легочной функции и, в первую очередь, динамических показателей объемной скорости выдоха, значения которых достигали нормативных величин: у больных испытываемой группы — (82,2±3,5) % и у больных группы сопоставления несколько больше — (86,3±4,1) %.

О положительном эффекте противовоспалительной терапии на функцию внешнего дыхания указывает и степень суточных колебаний функции легких, в частности суточной вариабельности ПОС^{выд}. Показатели суточной вариабельности ПОС^{выд} существенно улучшились уже через 1 нед базисной терапии, о чем свидетельствовало уменьшение значений суточного разброса с (35,6±5,5) % в исходном состоянии до (21,6±1,0) % у больных, получавших монтелукаст, а у больных, получавших фликсотид, показатели суточного разброса ПОС^{выд} снизились с (34,1±3,1) до (19,9±2,7) %. Через

1 мес базисной терапии значения суточной вариабельности ПОС^{выд} у больных, получавших монтелукаст, составляли (16,8±1,1) %, а у больных группы сравнения — (14,7±4,1) %, что свидетельствует об уменьшении гиперреактивности бронхиальных путей, а также о положительном противовоспалительном действии избранных противовоспалительных (антилейкотриеновых и ингаляционных кортикостероидов) препаратов изолированно и при их сочетанном применении. При этом применение антилейкотриеновых препаратов позволяет уменьшить на 50 % дозу фликсотида в ингаляциях с достижением практически тех же эффектов, что и применение фликсотида в оптимальной терапевтической дозе. Следовательно, полученные результаты свидетельствуют о возможности применения антилейкотриеновых препаратов в сочетании с ингаляционными кортикостероидами в качестве «терапии усиления» для купирования обострения БА тяжелой степени, особенно в ситуациях, когда в силу каких-либо субъективных или объективных причин применение ингаляционных кортикостероидов в максимальных дозах нежелательно или противопоказано. По нашему мнению, применение антилейкотриенов в качестве «терапии усиления» может обсуждаться как альтернативный вариант также и в ситуациях, когда в силу тяжести обострения астмы решается вопрос о применении наряду с ингаляционными кортикостероидами кортикостероидов per os. Безусловно, высказанные предположения на основании полученных результатов нуждаются в дальнейшем накоплении фактов и документации, научном обобщении в рамках расширенного дизайна исследования.

Можно полагать, что сочетанная терапия (фликсотид 200 мкг/сут и монтелукаст 5 мг/сут), как и терапия фликсотидом в дозе 400 мкг/сут периода обострения БА у детей оказывает противовоспалительное действие, в пользу чего свидетельствует снижение показателей гликопротеидов с (0,496±0,078) ед. опт. пл. в исходном состоянии до (0,412±0,055) ед. опт. пл. спустя 1 мес у больных испытываемой группы и снижение показателей гликопротеидов с (0,476±0,054) до (0,392±0,028) ед. опт. пл. у больных группы сравнения через 1 мес терапии фликсотидом 400 мкг/сут. Значения серомукоидов через 1 мес сочетанной терапии у больных испытываемой группы составили 0,206 ед. опт. пл., а у больных группы сравнения — 0,198 ед. опт. пл. при значениях их (0,249±0,033) и (0,232±0,027) ед. опт. пл.

в исходном состоянии у больных испытуемой и группы сравнения соответственно.

О противовоспалительном эффекте «терапии усиления» и монотерапии ингаляционным кортикостероидом 400 мкг/сут в качестве базисной терапии обострения БА тяжелой степени свидетельствует и динамика уровней медиаторов (лейкотриенов, особенно цисЛТ и оксида азота) аллергического воспаления в плазме крови спустя 1 мес от ее начала в сравнении с исходным периодом у больных как испытуемой (2б), так и группы сравнения (2а), табл. 3.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отчетливом противовоспалительном эффекте антилейкотриенов в качестве монотерапии обострений БА средней степени тяжести и о выраженном противовоспалительном эффекте сочетанной терапии (ингаляционный кортикостероид фликсотид и монтелукаст) обострения БА тяжелой степени у детей.

Сочетанная терапия (фликсотид и монтелукаст) позволяет получать практически такой же результат при снижении дозы ингаляционного фликсотид на 50 %. Одно-

временно следует указать на то, что противовоспалительные эффекты монтелукаста несколько уступают таковым ингаляционного фликсотид, но в некоторых ситуациях могут выступать в качестве альтернативного варианта при выборе противовоспалительного препарата и способов его доставки в организм и очаг поражения. Вопрос о применении монтелукаста может обсуждаться при лечении не только постнагрузочного бронхоспазма, легких степеней БА или аспириновой астмы, не только для закрепления достигнутой ремиссии ингаляционными кортикостероидами, но и для лечения в качестве монотерапии обострения среднетяжелой формы БА и сочетанной терапии — обострения тяжелой БА. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности расширения исследования определения места, показаний, определения доз, длительности применения лейкотриенов, сочетания их с другими противовоспалительными препаратами для купирования обострений и профилактики рецидивов, повышения качества жизни у детей, страдающих БА.

Список литературы

1. Новикова Н.Д., Лещенко И.В. Эффективность монтелукаста при 6-месячной терапии больных бронхиальной астмой. www.atmosphere-ph.ru.
2. Smith L.J. Newer asthma therapies. *Ann. Intern. Med.* 1994; 130: 531–532.
3. Lang D.M., Polansky M. Pattern of asthma mortality in Philadelphia from 1969 to 1991. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 1542–1546.
4. Malstrom K., Rodriguez-Gomez G., Guerra J. et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 487–495.

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ МОНТЕЛУКАСТУ В ЯКОСТІ БАЗИСНОЇ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ В ПЕРІОД ЗАГОСТРЕННЯ

Ю.В. Одинець, М.Л. Водолажський

У цей час немає єдиних даних про те, що є «золотим стандартом» протизапальної терапії при бронхіальній астмі. У зв'язку з цим цілком зрозумілий інтерес дослідників і практиків до синтезу й вивчення нових лікарських препаратів з урахуванням розкриття й уточнення деяких механізмів, медіаторів запалення. Отримані в цьому дослідженні дані свідчать про виразний протизапальний ефект антилейкотриєнів у якості монотерапії загострень бронхіальної астми середнього ступеня тяжкості й комплексної терапії (фліксотид і монтелукаст) періоду загострення бронхіальної астми важкого ступеня в дітей.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, лейкотриєни, оксид азоту, монтелукаст.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS OF MONTELUKAST AS BASIS ANTIPHLOGISTIC THERAPY TO PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA IN THE PERIOD OF EXACERBATION

Yu.V. Odinetz, M.L. Vodolajskiy

Now there are no unambiguous data on what is «golden standard» in antiphlogistic therapy of bronchial asthma. Thus, many researchers and scientists are obviously interested in synthesis and study of new medical preparations, taking into account disclosure and specification of some mechanisms of inflammation mediators. Received in the given research data demonstrate distinct antiphlogistic effect of antileukotrienes as monotherapy of bronchial asthma exacerbation of medium-scale gravity and clear antiphlogistic effect of combined therapy (flicksotid + montelukast) in the period of bronchial asthma exacerbation of high-scale gravity in children.

Key words: bronchial asthma, children, leukotrienes, nitric oxide, montelukast.

Поступила 06.06.05

ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ ЦИКЛИЧЕСКИХ НУКЛЕОТИДОВ, АЛЬФА-АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ БРОНХОВ И КОРТИЗОЛА ПРИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

А.Д. Морозова

Харьковский государственный медицинский университет

Представлены результаты комплексного исследования содержания циклических нуклеотидов в плазме крови и эритроцитах, состояния альфа-адренергической активности бронхов и уровня кортизола сыворотки крови у 106 детей, больных атопической бронхиальной астмой. Установлена роль адренергического дисбаланса и глюкокортикоидной недостаточности в развитии измененной реактивности бронхов у данных больных. Дано теоретическое обоснование применения альфа-адреноблокатора пирроксана у больных атопической бронхиальной астмой с адренергическим дисбалансом.

Ключевые слова: *дети, атопическая бронхиальная астма, циклические нуклеотиды, альфа-адренергическая активность бронхов, кортизол, патогенез, обоснование терапии.*

Проблема бронхиальной астмы остается одной из актуальных в педиатрии, что обусловлено неуклонным ростом частоты данной патологии, тяжелых и осложненных форм заболевания [1, 2].

Одной из особенностей патогенеза атопической бронхиальной астмы (АБА) является нарушение регуляции функционирования различных адаптационных систем, обеспечивающих гомеостаз на уровне клетки и организма [3–5]. Существенная роль среди них отводится симпатoadреналовой системе, в частности ее β - и α -адренергическому звену, и глюкокортикоидам коры надпочечников. Данные литературы свидетельствуют о том, что в период приступов АБА снижается абсолютное число β_2 -адренорецепторов, существенно нарушаются кооперация между компонентами рецепторной системы и механизм передачи гормонального сигнала в клетку [6–10].

В случае недостаточной функции β_2 -адренергических рецепторов чувствительность α -адренорецепторов обычно преобладает и бронхосуживающие реакции при этом усиливаются. В условиях преобладания функции α -адренорецепторов наиболее вероятно влияние на них эндогенных катехоламинов (в силу их неселективного действия на рецепторы), и тогда они тормозят активность аденилатциклазы — фермента синтеза циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), вторичного посредника действия гормонов и других биологически активных веществ на клетку [11]. Дефицит цАМФ является одним из ведущих факто-

ров развития АБА. У больных АБА с высокой степенью достоверности наблюдаются изменения в циклазной системе крови: снижение уровня цАМФ наряду с уменьшением его синтеза и усилением распада, а также накопление циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) [12–16].

Среди эндогенных факторов, регулирующих тонус трахеобронхиального дерева, особенно важная роль отводится глюкокортикоидам коры надпочечников [17], которые участвуют в синтезе новых β -адренорецепторов бронхов и ингибиции мембранной АТФазы, связанной с α -адренорецепторами [15], и тормозят выделение биологически активных веществ тучными клетками и их действие на бронхи, что связывают с уменьшением содержания внутриклеточного цГМФ и подавлением вхождения Ca^{2+} в клетку [5]. С дефицитом свободного кортизола, оказывающего выраженное ингибирующее действие на цАМФ-зависимую фосфодиэстеразу, связывают снижение уровня цАМФ у детей, больных АБА [12, 18]. Необходимо указать на то, что дефицит цАМФ у детей с АБА может быть одной из причин снижения уровня кортизола, принимая во внимание роль цАМФ как посредника в действии АКТГ и тиреотропина на биосинтез указанного гормона [18, 19].

Весь комплекс обнаруженных исследователями изменений предполагает важную роль адренорецепторных и гормональных взаимодействий в развитии измененной реактивности бронхов при АБА у детей. Между тем данных о параллельном изучении

циклических нуклеотидов, α -адренергической активности бронхов и уровня кортизола у детей с АБА в доступной литературе нет, что и составило предмет настоящего исследования.

Материал и методы. Проведены клинико-параclinical исследования 137 детей в возрасте от 6 до 13 лет. Из них 106 детей, больных АБА, и 31 здоровый ребенок контрольной группы (КГ). У 62,3 % обследованных с АБА выявлена наследственная отягощенность аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, отек Квинке, крапивница, нейродермит и др.). Атопический характер астмы подтвержден клинико-анамнестическими данными и результатами аллергологического обследования детей (положительные результаты кожных проб с аллергенами и повышение уровня IgE в плазме крови, установленное с помощью иммуноферментной тест-системы). У всех обследованных обнаружена специфическая гиперчувствительность к бытовым, пыльцевым, эпидермальным или пищевым аллергенам, у 68,7 % — поливалентная сенсibilизация. У 26 наблюдавшихся больных (24,5 %) диагностирована легкая форма заболевания (АБАЛТ), у 61 (57,5 %) — средне-тяжелая (АБАСТ) и у 19 (18,0 %) — тяжелая (АБАТТ). Больные обследовались в периоде обострения и ремиссии заболевания.

В задачи исследования входило комплексное параллельное изучение содержания циклических нуклеотидов (ЦН) (цАМФ и цГМФ) в плазме крови и эритроцитах радиоиммунологическим методом с помощью стандартных наборов фирмы «Amersham» (Англия), состояния α -адренергической активности бронхов с помощью диагностического теста с однократным приемом α -адреноблокатора пирроксана в дозе 0,5 мг/кг внутрь с исследованием показателей бронхиальной проходимости (ЖЕЛ, ОФV₁, индекс Тиффно, ПОС выдоха) до и через 1,0–1,5 ч после приема препарата, концентрации кортизола в сыворотке крови радиоиммунохимическим методом с использованием набора стерол-К-1²⁵ с помощью гамма-счетчика.

Программа статистической обработки полученных данных включала в себя методы установления степени вероятности выявленных изменений с помощью критерия Фишера–Стьюдента и корреляционного анализа.

Результаты и их обсуждение. При изучении содержания ЦН в крови выявлены неоднородные изменения цАМФ у обследованных больных. Его концентрация в плаз-

ме крови в фазе обострения заболевания у больных АБАЛТ существенно (в 1,7 раза) превышала показатель КГ ($p < 0,001$), у больных АБАСТ практически не отличалась от нормы ($p > 0,05$), у больных АБАТТ была в 1,6 раза ниже его значения у здоровых детей ($p < 0,001$).

В фазе ремиссии у больных АБАЛТ наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня цАМФ плазмы крови на 34,8 % по сравнению с показателем в фазе обострения. У больных АБАСТ и АБАТТ достоверной динамики показателя не отмечено ($p < 0,05$).

В фазе ремиссии при АБАЛТ установилась лишь тенденция к повышению концентрации плазменного цАМФ ($t = 0,62$; $p > 0,05$), при АБАСТ — тенденция к снижению содержания цАМФ ($t = 0,81$; $p > 0,05$), а при АБАТТ — достоверное его снижение ($t = 2,71$; $p < 0,01$). Обращает на себя внимание тот факт, что в фазе обострения и ремиссии имеет место обратная корреляция уровня цАМФ плазмы крови и тяжести болезни.

Несколько иные особенности метаболизма цАМФ установлены при определении его содержания в эритроцитах. В фазе обострения у больных АБАЛТ имелось значительное (в 1,9 раза) повышение содержания цАМФ ($t = 5,45$; $p < 0,001$); у больных АБАСТ — также достоверное увеличение содержания цАМФ ($t = 2,24$; $p < 0,05$), однако не столь значимое, как у больных с АБАЛТ (в 1,3 раза); а у больных АБАТТ — высокодостоверное ($t = 5,76$; $p < 0,001$) снижение (в 1,9 раза) уровня цАМФ в эритроцитах.

При сопоставлении профилей отклонения содержания цАМФ в плазме крови и эритроцитах обращает на себя внимание тот факт, что если у больных с АБАСТ в плазме крови имелась тенденция к снижению его уровня, то в эритроцитах — достоверное его повышение. При более тщательном анализе больных этой группы было установлено наличие двух популяций больных — одна со сниженным содержанием цАМФ, а другая — с повышенным.

У большей части больных АБАСТ ($n = 42$; 68,8 %) в фазе обострения отмечалось высокодостоверное ($p < 0,001$) снижение цАМФ, что сближает их в этом плане с больными АБАТТ. Вполне возможно допустить, что снижение уровня цАМФ в эритроцитах у больных АБАСТ является фактором риска трансформации в АБАТТ.

Во второй, меньшей по численности ($n = 19$; 31,2 %) популяции больных, установлено значительное (в 2,6 раза) повышение содержания этого нуклеотида в эритроцитах ($t = 5,72$; $p < 0,001$). Эта группа боль-

ных приближается к больным АБАЛТ и вполне возможно, что увеличение цАМФ в эритроцитах для больных АБАСТ является благоприятным прогностическим критерием дальнейшего течения заболевания.

В фазе ремиссии у больных АБАЛТ и АБАСТ обнаружена лишь тенденция к увеличению содержания цАМФ ($p > 0,05$), а у больных с АБАТТ — значительное в 1,8 раза ($t=4,81$; $p < 0,001$) снижение уровня этого нуклеотида.

По сравнению с фазой обострения в фазе ремиссии отмечено достоверное снижение уровня цАМФ только при АБАЛТ. У больных АБАСТ и АБАТТ существенной динамики показателя не выявлено ($p > 0,05$). Что касается двух подгрупп больных АБАСТ, то у больных 1-й группы (со сниженным цАМФ в эритроцитах в фазе обострения) в фазе ремиссии также имело место снижение содержания цАМФ по сравнению с показателем КГ ($p < 0,05$). Достоверной динамики параметра в этой группе по сравнению с фазой обострения не обнаружено.

У больных 2-й группы (с повышением цАМФ в эритроцитах) в фазе обострения выявлено существенное ($p < 0,01$) уменьшение содержания цАМФ в фазе ремиссии по сравнению с его содержанием при обострении заболевания. Однако несмотря на это его уровень оставался повышенным по сравнению с нормативом ($p < 0,05$). Таким образом, в фазе ремиссии у больных АБАЛТ наблюдалась нормализация уровня цАМФ в эритроцитах, у больных АБАСТ в 1-й группе — снижение его содержания, а во 2-й — повышение и снижение у больных с АБАТТ. Источники цАМФ-системы у значительной части больных АБАСТ является неблагоприятным фактором, создающим условия для трансформации АБАСТ в АБАТТ.

Степень корреляции отклонений содержания цАМФ в плазме крови и эритроцитах с тяжестью заболевания определяли с помощью коэффициента кратности убывания степени отклонений значений цАМФ (t -критерий) у больных АБАТТ по сравнению с больными АБАЛТ. Полученные данные свидетельствуют о том, что, во-первых, в фазе обострения содержание цАМФ в плазме крови и эритроцитах выявляют более тесную обратную корреляцию с тяжестью заболевания, чем в фазе ремиссии, а во-вторых, у уровня эритроцитарного цАМФ — более тесная связь с тяжестью заболевания в обеих фазах по сравнению с плазменным. Первая закономерность указывает на значимую роль дисбаланса ЦН в развитии обострения астмы, а вторая выявляет большую диагностическую

информативность внутриклеточного цАМФ по сравнению с плазменным.

Для определения доли вклада обострения и тяжести заболевания в значение степени отклонения содержания цАМФ в разные фазы заболевания была использована методика А.Н. Зосимова, В.П. Голика [20]. Проведенный анализ показал, что в фазе обострения нарушение гомеостаза как плазменного, так и эритроцитарного цАМФ зависит в большей степени от тяжести болезни: для плазменного цАМФ доля вклада этого фактора составила 59,9 %, а для эритроцитарного — 61,9 %. В фазе ремиссии роль фактора тяжести заболевания становится подавляющей: 80,5 % для плазменного цАМФ и еще выше (87,8 %) для эритроцитарного. Полученные данные позволяют сделать заключение о том, что цАМФ играет важную роль не только в патогенезе заболевания, но и в тяжести болезни. Повышение уровня цАМФ в фазе обострения АБАЛТ связано со стимуляцией метаболической и функциональной реактивности тканей, направленной на преодоление острой гипоксии, так как доказано, что повышение уровня цАМФ характерно для состояния острой гипоксии, а его снижение — для хронической [21, 22]. В этом плане выявленное снижение уровня цАМФ у большей части больных АБАСТ и АБАТТ свидетельствует о доминировании у них патогенетических механизмов хронической гипоксии даже в фазе обострения. Данный факт можно объяснить тем, что у больных АБАЛТ активация β_2 -адренорецепторов способствует активации гликолиза, поддерживающего высокий уровень цАМФ [22]. Но в условиях длительной гипоксии (АБАСТ и АБАТТ) углеводный обмен исчерпывает свои резервы и происходит переключение на липидный обмен, что приводит к снижению уровня цАМФ.

Содержание плазменного цГМФ в фазе обострения было достоверно повышено в сравнении с нормативом во всех группах больных. Однако степень этого повышения уровня цГМФ имела свои особенности. У больных АБАЛТ превышение над нормативом составило 1,5 раза ($t=2,43$; $p < 0,05$), у больных АБАСТ — 2,0 раза ($t=4,39$; $p < 0,001$) и у больных АБАТТ — 2,1 раза ($t=4,71$; $p < 0,001$). Эти данные свидетельствуют о наличии прямой связи между повышением плазменного цГМФ и тяжестью болезни, однако характер этой связи приобретает нелинейный характер, а именно: при переходе от АБАЛТ к АБАСТ наблюдается значительный прирост содержания нуклеотида, а при перехо-

де от АБАСТ к АБАТТ — лишь незначительное его увеличение.

При сопоставлении плазменных ЦН в фазе обострения (цАМФ и цГМФ) установлено, что при АБАЛТ отмечается однонаправленность изменений метаболизма ЦН, заключающаяся в повышении их содержания, однако увеличение уровня цАМФ ($t=3,36$; $p<0,001$) опережает на 38 % таковое цГМФ ($t=2,43$; $p<0,05$), что свидетельствует о неплохих компенсаторных возможностях системы ЦН. На это также указывает коэффициент соотношения цАМФ/цГМФ, который для норматива соответствует 2,1, а при обострении АБАЛТ даже несколько увеличивается до 2,5. У больных АБАСТ отмечаются явления дисбаланса ЦН, проявляющиеся в значительном увеличении содержания цГМФ ($t=4,39$; $p<0,001$) при тенденции к снижению уровня цАМФ. Соответственно коэффициент соотношения ЦН снижается по сравнению с показателем КГ в 2,3 раза (цАМФ/цГМФ=0,93). У больных АБАТТ дисбаланс ЦН еще более углубляется, причем не за счет прироста цГМФ ($t=4,77$; $p<0,001$), а за счет снижения содержания цАМФ ($t=2,68$; $p<0,01$). Это, естественно, отражается и на соотношении ЦН, коэффициент которого имел самое низкое значение — 0,68. Следовательно, у больных АБАСТ и АБАТТ установлен дисбаланс плазменных ЦН, являющихся внутриклеточными мессенджерами и регулирующих специфические клеточные функции [11].

Однако при этом возникает вопрос: какой из ЦН играет ведущую роль в возникновении их дисбаланса? Для решения этого вопроса были сопоставлены степени прироста или снижения уровня плазменных ЦН в зависимости от тяжести болезни. Степень падения уровня цАМФ по мере нарастания тяжести болезни значительно (почти в 3 раза) превышает увеличение уровня цГМФ. Таким образом, в фазе обострения АБА ведущая роль в развитии дисбаланса принадлежит цАМФ-системе. Следовательно, цАМФ-система выполняет компенсаторные функции быстрого реагирования при острой гипоксии, а цГМФ-система задействована в компенсаторных механизмах длительного действия, т. е. хронической гипоксии. Полученные данные подтверждают предположение авторов [23, 24] о том, что α -адренергическая стимуляция способствует приспособлению клеточного метаболизма к условиям хронической гипоксии.

В фазе ремиссии отмечается достоверное снижение по сравнению с фазой обострения уровня плазменного цГМФ на 29,4 % ($p<0,05$)

у больных АБАЛТ и на 25,8 % ($p<0,05$) — у больных АБАСТ. У больных АБАТТ выявлена лишь тенденция к снижению содержания этого нуклеотида ($p>0,05$). Однако нормализация плазменного цГМФ в фазе ремиссии имела место лишь при АБАЛТ. У больных АБАСТ и АБАТТ уровень плазменного цГМФ был достоверно выше норматива (составил соответственно $t=2,39$; $p<0,05$ и $t=2,48$; $p<0,05$). В фазе ремиссии, подобно фазе обострения, отмечен нелинейный характер связи повышения уровня цГМФ и тяжести болезни.

Сопоставление содержания плазменных ЦН в фазе ремиссии показало, что при АБАЛТ наблюдается нормализация уровней обоих нуклеотидов ($p>0,05$). У больных АБАСТ имеет место проявление дисбаланса ЦН в виде тенденции к уменьшению уровня цАМФ ($t=0,81$; $p>0,05$) и достоверного увеличения уровня цГМФ ($t=2,39$; $p<0,05$). Это отражается и на коэффициенте соотношений ЦН, который снижается по сравнению с нормативом в 1,6 раза (цАМФ/цГМФ=1,34). У больных АБАТТ дисбаланс ЦН становится еще более выраженным, при этом, как и в фазе обострения, не за счет прироста цГМФ ($t=2,48$; $p<0,05$), а за счет снижения уровня цАМФ ($t=2,71$; $p<0,01$). Поэтому и коэффициент соотношения ЦН у этих больных имеет самое низкое значение — 0,92. Таким образом, как и в фазе обострения, в фазе ремиссии у больных АБАСТ и АБАТТ выявляется дисбаланс в содержании ЦН. В фазе ремиссии по сравнению с фазой обострения лишь уменьшается степень указанного дисбаланса ЦН.

При сопоставлении степени прироста и снижения уровней плазменных ЦН в зависимости от тяжести заболевания установлено незначительное (в 1,5 раза) превышение снижения уровня цАМФ по мере нарастания тяжести астмы над увеличением уровня цГМФ. Следовательно, по мере удаления от фазы обострения (в нашем случае начало ремиссии) в 2 раза падает роль цАМФ и увеличивается роль цГМФ в поддержании компенсаторных метаболических механизмов, противостоящих гипоксии. Эти данные еще раз подтверждают указанные принципиальные различия компенсаторной роли ЦН, а именно: цАМФ играют ключевую роль при острой гипоксии, а цГМФ — при хронической.

При рассмотрении особенностей метаболизма цГМФ в эритроцитах в фазе обострения выявлено достоверное повышение содержания цГМФ во всех группах больных. Как и в плазме крови, уровень цГМФ в эритроцитах повышался по мере нарастания тяже-

сти болезни по экспоненте, т. е. нелинейно: у больных АБАЛТ он превышал норматив в 1,7 раза ($t=4,19$; $p<0,001$), у больных АБАСТ — в 2,2 раза ($t=5,54$; $p<0,001$) и у больных АБАТТ — в 2,3 раза ($t=6,02$; $p<0,001$).

Сопоставление уровней ЦН в эритроцитах (цАМФ и цГМФ) в фазе обострения показало, что у больных АБАЛТ выявляется однонаправленность отклонений уровня ЦН от норматива в виде повышения их содержания. Однако увеличение уровня цАМФ ($t=5,45$; $p<0,001$) опережает на 30 % такое цГМФ ($t=4,19$; $p<0,001$). Такое сбалансированное повышение содержания цАМФ в эритроцитах в фазе обострения АБАЛТ свидетельствует о хороших резервных возможностях системы ЦН и функционировании по типу гиперкомпенсации. На это также указывает коэффициент соотношения цАМФ/цГМФ, который у больных несколько превышает норматив (2,5 против 2,1). При АБАСТ наблюдаются признаки дисбаланса ЦН, которые проявляются в виде доминирования увеличения уровня цГМФ ($t=5,54$; $p<0,001$) над уровнем цАМФ ($t=2,24$; $p<0,05$). Это отражается и на коэффициенте цАМФ/цГМФ, который у больных этой группы становится ниже норматива в 1,6 раза (цАМФ/цГМФ=1,3). У больных АБАТТ истощение резервов цАМФ-системы еще более усугубляется и становится максимальным, в связи с чем дисбаланс ЦН проявляется в виде выраженного повышения уровня цГМФ ($t=6,02$; $p<0,001$) на фоне значимого снижения содержания цАМФ ($t=5,76$; $p<0,001$). Поэтому значение коэффициента цАМФ/цГМФ у больных этой группы становится самым низким (0,51).

Для установления роли каждого из ЦН в их дисбалансе были сопоставлены степени увеличения или снижения уровня ЦН в эритроцитах в зависимости от тяжести астмы. При переходе от АБАЛТ к АБАТТ снижение уровня цАМФ в 6,2 раза превышает увеличение уровня цГМФ. Следовательно, в фазе обострения доминирующая роль в возникновении дисбаланса ЦН принадлежит цАМФ-системе.

Полученные закономерности эритроцитарных ЦН совпадают с таковыми плазменных ЦН и подтверждают указанную роль цАМФ-системы как системы быстрого реагирования, выполняющей главную компенсаторную функцию при острой гипоксии. В эритроцитах данная роль цАМФ была в 2 раза выше, чем в плазме крови, что вполне объяснимо, так как эритроциты являются главной клеткой, выполняющей дыхательные функции.

В фазе ремиссии у больных АБАЛТ выявлено достоверное по сравнению с фазой обострения снижение уровня цГМФ в эритроцитах на 28,9 % ($p<0,05$), а у больных АБАСТ и АБАТТ лишь тенденция к его снижению ($p>0,05$). Поэтому нормализация содержания этого нуклеотида имела место лишь у больных АБАЛТ. При АБАСТ и АБАТТ уровень цГМФ в эритроцитах был достоверно выше показателя КГ ($t=4,22$; $p<0,001$; $t=4,42$; $p<0,001$). В фазе ремиссии, как и в фазе обострения, имел место нелинейный характер зависимости повышения уровня цГМФ от тяжести заболевания.

При сопоставлении содержания ЦН в эритроцитах в фазе ремиссии установлено, что при АБАЛТ наступила нормализация содержания обоих нуклеотидов ($p>0,05$). У больных АБАСТ имелась нормализация содержания цАМФ ($p<0,05$) и повышение содержания цГМФ ($p<0,001$), т. е. у больных этой группы отмечался дисбаланс ЦН. Так, если у больных АБАЛТ коэффициент соотношения ЦН (цАМФ/цГМФ) практически не отличался (2,2) от норматива (2,1), то у больных АБАСТ он был ниже нормативного в 1,5 раза (1,4). У больных АБАТТ дисбаланс ЦН проявился в полной мере в виде снижения уровня цАМФ ($t=4,81$; $p<0,001$) и повышения уровня цГМФ ($t=4,42$; $p<0,001$). Отсюда и самые низкие значения коэффициента цАМФ/цГМФ — 0,62, что более чем в 3,5 раза ниже норматива. Таким образом, в обеих фазах заболевания у больных АБАСТ и АБАТТ определяется дисбаланс ЦН.

Определение степени вклада в дисбаланс ЦН каждого из них показало, что в фазе ремиссии по сравнению с фазой обострения в 1,7 раза увеличивается роль цГМФ и в 2,1 раза уменьшается роль цАМФ в возникновении дисбаланса ЦН. Эти данные свидетельствуют о том, что по мере отдаления от момента острой гипоксии (фаза обострения) роль цГМФ становится все более значимой, подтверждая значение цГМФ в компенсаторных механизмах при хронической гипоксии. Однако у больных АБАСТ и АБАТТ даже при острой гипоксии (фаза обострения) отмечалось снижение содержания цАМФ и повышение содержания цГМФ, что свидетельствует об истощении у них резервов цАМФ-системы в связи с частыми обострениями и одновременным углублением проявлений хронической гипоксии.

Выявленный у больных АБА дисбаланс ЦН, в свою очередь, связан с изменением пропорции адренорецепторов в ткани легких: увеличением числа и повышением активности α -адренорецепторов по отноше-

нию к β_2 -адренорецепторам [23, 24]. Поэтому медикаментозная блокада α -адренорецепторов позволит ослабить проявление β_2 -адренергического дисбаланса.

Для доказательства этого предположения изучена функция внешнего дыхания у больных АБА с наличием β_2 -адренергического дисбаланса (снижение уровня цАМФ в плазме крови и эритроцитах) и его отсутствием (отсутствие снижения уровня цАМФ) до и после приема α -адреноблокатора пирроксана. Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных с наличием адренергического дисбаланса (1-я группа) по всем показателям, кроме ЖЕЛ, получена положительная динамика значений показателей в виде их увеличения: ОФВ₁ — на 23,7 %, индекса Тиффно — на 19,6 % и ПОС выдоха — на 28,3 % ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о том, что блокада α -адренорецепторов пирроксаном вызывает значительное уменьшение β_2 -адренергического дисбаланса, что привело к снижению бронхообструктивного синдрома в виде улучшения бронхиальной проходимости. У больных 2-й группы (без адренергического дисбаланса) проба с пирроксаном не выявила каких-либо существенных изменений ($p > 0,05$) в показателях бронхиальной проходимости.

Исследование содержания кортизола в сыворотке крови в периоде обострения заболевания показало, что у всех детей с АБАЛТ и у 43 — с АБАСТ (4-я группа) определялись достоверно высокие показатели [(563,40 ± 56,75) и (769,87 ± 73,17) нмоль/л соответственно; $p < 0,01-0,001$] в сравнении с показателем группы здоровых детей [(339,72 ± 35,73) нмоль/л], более значительные при АБАСТ ($p < 0,05$), чем при АБАЛТ. Это свидетельствовало о компенсаторной реакции нейроэндокринной системы стрессорного типа у больных 4-й группы. У 3 больных АБАТТ уровень кортизола существенно не отличался от норматива. Значительное снижение уровня кортизола в сыворотке крови по сравнению с его значением у здоровых детей отмечено у 18 больных АБАСТ и у 16 — АБАТТ, составивших 3-ю группу [(231,85 ± 24,11) и (148,95 ± 23,55) нмоль/л соответственно; $p < 0,05$ и $p < 0,01$], более выраженное при АБАТТ ($p < 0,05$), чем при АБАСТ. Это свидетельствовало о наличии у 32,1 % обследованных больных АБАСТ и АБАТТ глюкокортикоидной недостаточности. Выявленное снижение уровня кортизола у части больных АБАСТ является фактором риска трансформации АБАСТ в АБАТТ.

В период ремиссии у больных 4-й группы уровень кортизола достоверно снижался

($p < 0,05$) по сравнению с его уровнем в фазе обострения, однако оставался выше показателей контрольной группы, у больных детей 3-й группы — существенно не изменился.

Анализ возможных причин формирования адренергического дисбаланса свидетельствовал в пользу наследственной отягощенности по АБА и другим аллергозам ($r = 0,287$), продолжительности АБА свыше 3 лет ($r = 0,207$), частого и бесконтрольного использования стимуляторов β -адренорецепторов ($r = 0,472$). Среди возможных причин развития глюкокортикоидной недостаточности следует указать длительные токсикозы беременности у матери ($r = 0,248$), тяжелую асфиксию в родах ($r = 0,364$), препубертатный возраст больных ($r = 0,269$), длительное применение глюкокортикоидов ($r = 0,399$).

Проведенные исследования уровня ЦН в эритроцитах, α -адренергической активности бронхов и кортизола сыворотки крови позволяют связать развитие измененной чувствительности и реактивности бронхов у 57,5 % обследованных больных с адренергическим дисбалансом, у 32,1 % — с глюкокортикоидной недостаточностью, степень выраженности которых определяла тяжесть клинического течения заболевания.

Выводы

1. Выявлена обратная зависимость содержания цАМФ в плазме крови и эритроцитах и прямая зависимость уровня цГМФ с тяжестью атопической бронхиальной астмы, что приводит к дисбалансу циклических нуклеотидов в сторону относительного увеличения содержания цГМФ над цАМФ. Источение цАМФ-системы у больных со среднетяжелым течением бронхиальной астмы является неблагоприятным фактором, создающим условия для трансформации среднетяжелого течения заболевания в тяжелое.

2. В фазе обострения астмы по мере нарастания тяжести болезни ведущим в дисбалансе циклических нуклеотидов является нарушение метаболизма цАМФ по сравнению с цГМФ, т. е. нарушение компенсаторных механизмов адаптации к острой гипоксии. В фазе ремиссии роль цАМФ в поддержании компенсаторных механизмов уменьшается, а роль цГМФ, т. е. приспособительных механизмов адаптации к хронической гипоксии, увеличивается.

3. Выявленное повышение α -адренергической активности в бронхах у больных атопической бронхиальной астмой со сниженным уровнем цАМФ в эритроцитах свидетельствует о наличии у этих больных адренергического дисбаланса.

4. Неоднозначный характер показателей цАМФ в эритроцитах и кортизола в сыворотке крови позволяет выделить три стадии в динамике развития атопической бронхиальной астмы у детей, прямо коррелирующие с тяжестью течения заболевания: стабильной компенсации, характеризующуюся активной реакцией нейроэндокринной и адренореактивной систем стрессорного типа; нестабильной компенсации, свидетельствующую о повышенной напряженности в деятельности

β_2 -адренореактивной системы и глюкокортикоидной функции коры надпочечников; декомпенсации, проявляющуюся адренергическим дисбалансом и снижением глюкокортикоидной функции коры надпочечников.

5. Полученные результаты исследования являются теоретическим обоснованием изучения эффективности применения α -адреноблокатора пирроксана у больных атопической бронхиальной астмой с адренергическим дисбалансом.

Список литературы

1. Акоюн А.З. Распространенность аллергических заболеваний у детей. Укр. пульмонолог. журн. 2000; 1: 65–70.
2. Мачарадзе Д.Ш., Сепиашвили Р.И. Эпидемиология бронхиальной астмы у детей по данным литературы и программы ISAAC. Астма 2000; 1, 1: 44–51.
3. Ревякина В.А. Атопические заболевания у детей на современном этапе. Леч. врач 2002; 4: 49–51.
4. Пыцкий В.И. Обоснование классификации форм бронхиальной астмы и анализ их патогенеза. Астма 2000; 1, 1: 14–26.
5. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. СПб.: Мед. информ. агентство, 1995. 336 с.
6. Бережная Н.М., Котова С.А. β_2 -адренергические рецепторы цитоплазматической мембраны лимфоцитов больных атопической бронхиальной астмой. Иммунология 1990; 1: 46–48.
7. Резник И.Б. Механизмы развития и патогенетическая терапия атопической бронхиальной астмы у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1987. 42 с.
8. Barnes P.J. Beta-adrenoceptors and asthma. Clin. Exp. Allergy 1993; 23 (3): 165–167.
9. Collins S. Recent perspectives on the molecular structure and regulation of beta(2)-adrenoceptor. Life Sci. 1993; 52: 2083–2092.
10. Levitzki F., Marbach I., Barsinai F. The signal transduction between beta-receptors and adenylyl cyclase. Ibid: 2093–2100.
11. Федоров Н.А., Градуловацкий М.П., Чехович Г.Е. Циклические нуклеотиды и их аналоги в медицине. М., 1990. 189 с.
12. Баканов М.И., Балаболкин И.И., Бершова Т.В., Гордеева Г.Ф., Филлипов И.К., Герасимова Ю.В. и др. Изменения структурно-функциональных свойств цитомембран, процессов регуляции клеточной активности и возможные пути их коррекции при аллергических болезнях у детей. Педиатрия 1997; 2: 67–70.
13. Бережная Н.М., Котова С.А., Евсеева Т.А., Белова О.Б. Десенситизация β_2 -адренорецепторов и дисфункция рецепторов для гистамина при атопической бронхиальной астме. Int. J. Immunorehabilitation 1997; 7 (7): 127–132.
14. Бережная Н.М., Котова С.А., Белова О.Б. Нарушения различных уровней иммунологической регуляции при атопической бронхиальной астме. Астма 2002; 3, 2: 99–106.
15. Ялкуп С.И., Котова С.А. Циклические нуклеотиды и особенности гомеостаза при аллергии. К.: Наукова думка, 1987. 183 с.
16. Dooper M.W.S.M., Timmermans A., Weersink E.J.M., De-Monday J.G.R., Kauffman K.F. Defect in potentiation of adenylyl cyclase correlated with bronchial hyperreactivity. J. Allergy Clin. Immunopharmacol. 1995; 96: 628–634.
17. Трофимов В.И. Влияние нарушений глюкокортикоидного гомеостаза на чувствительность и реактивность бронхов на различных этапах формирования бронхиальной астмы. Пульмонология 1992; 1: 17–20.
18. Балаболкин И.И., Арсеньева Е.Н., Баканов М.И., Юхтина Н.В. Особенности функционального состояния щитовидной железы и коры надпочечников у детей с бронхиальной астмой. Педиатрия 1994; 3: 6–8.
19. Мачарадзе Д.Ш., Марокко И.Н., Балаболкин И.И. Особенности метаболизма глюкокортикоидных гормонов при бронхиальной астме у детей. Педиатрия 1994; 3: 3–6.
20. Зосімов А.М., Голік В.П. Дисертаційні помилки. Харків: ВД «Інжек», 2004. 216 с.
21. Буравкова Л.Б., Маклян Э.С., Коваленко Е.А. Роль циклических нуклеотидов в патогенезе острой гипоксии. Пат. физиология и эксперим. терапия 1983; 5: 40–43.
22. Дорофеев Г.И., Кожемякин Л.А., Ивашкин В.Т. Циклические нуклеотиды и адаптация организма. Л.: Наука, 1978. 182 с.
23. Krzanowski, Szentivanyi A. Reflection on some aspects of current research in asthma. J. Allergy and Clin. Immunol. 1983; 72, 5: 433–442.
24. Diurup R. Adrenoceptors: molecular nature and role in atopic diseases. Allergy 1981; 30, 2: 287–307.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРУШЕНЬ ЦИКЛІЧНИХ НУКЛЕОТИДІВ, АЛЬФА-АДРЕНЕРГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ БРОНХІВ І КОРТИЗОЛУ ПРИ АТОПІЧНІЙ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ У ДІТЕЙ

Г.Д. Морозова

Подано результати комплексного дослідження вмісту циклічних нуклеотидів у плазмі крові й еритроцитах, стану альфа-адренергічної активності бронхів і рівня кортизолу сироватки крові у 106 дітей, хворих на atopічну бронхіальну астму. Встановлено роль адренергічного дисбалансу й глюкокортикоїдної недостатності в розвитку зміненої реактивності бронхів у даних хворих. Дано теоретичне обґрунтування застосування альфа-адреноблокатора піроксану у хворих на atopічну бронхіальну астму з адренергічним дисбалансом.

Ключові слова: діти, atopічна бронхіальна астма, циклічні нуклеотиди, альфа-адренергічна активність бронхів, кортизол, патогенез, обґрунтування терапії.

THE CHARACTERISTIC OF CYCLIC NUCLEOTIDE, ALPHA-ADRENERGIC ACTIVITY STATUS OF BRONCHIAL TUBES AND CORTISOL INFRINGEMENTS IN CHILDREN WITH ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA

A.D. Morozova

The complex research results of the maintenance of cyclic nucleotides in plasma of blood and erythrocytes, of an alpha-adrenergic activity status of bronchial tubes and a cortisol level wheys of blood in 106 children with atopic bronchial asthma are submitted. The adrenergic disbalance role and glucocorticoid insufficiency in development of the changed reactivity of bronchial tubes in sick with atopic bronchial asthma is established. The theoretical substantiation application of alpha-adrenoblocker of pyrroxan in sick with atopic bronchial asthma with adrenoenergetic disbalance is given.

Key words: children, atopic bronchial asthma, cyclic nucleotides, alpha-adrenergic activity of bronchial tubes, cortisol, pathogenesis, substantiation of therapy.

Поступила 12.05.05

СТАН КОЛАГЕНОУТВОРЕННЯ ПРИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ У ПІДЛІТКІВ ІЗ СИСТЕМНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Л.Ф. Богмат, І.В. Сорокіна, І.М. Яковлева*

Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України, м. Харків

**Харківський державний медичний університет*

Вивчено клініко-ендоскопічні та морфологічні особливості хронічних захворювань гастро-дуоденальної зони та вміст і співвідношення інтерстиціальних колагенів I, III, IV, V типів у власній пластинці слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки у підлітків з системною дисплазією сполучної тканини. Встановлена роль уродженої дисплазії сполучної тканини у розвитку й формуванні гастро-дуоденальної патології в підлітковому віці. Виявлене порушення колагеноутворення зі зниженням основних типів колагенів (I, III, V) у власній пластинці слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки обумовлює специфіку уражень на тлі дисплазії сполучної тканини в підлітковому віці у вигляді недостатності клапанно-сфінктерного апарату, що сприяє частому розвитку рефлюксів.

Ключові слова: підлітки, гастро-дуоденальна патологія, системна дисплазія сполучної тканини, колаген.

В останні роки увага вчених приділяється групі захворювань, пов'язаних зі спадковою патологією сполучної тканини (СТ), що характеризується зниженням її міцності, структурними аномаліями органів і систем, різноманітними порушеннями функцій самої сполучної тканини. Подібні аномалії тканинної структури прийнято означати терміном «дисплазія» [1–3]. Біохімічним маркером, який частіш за все зустрічається у хворих зі спадковими захворюваннями СТ, є зміна співвідношень колагенів різних типів. При цьому підвищується вміст кола-

гену III типу, зменшується кількість «товстих» і збільшується кількість «тонких» колагенових волокон, підвищується вміст основної речовини, еластину й фіброцитів у ретикулярній стромі. Структурні трансформації фібрил призводять до порушень на рівні тканин та органів, що реалізуються в поліморфній органічній патології [4, 5].

Шлунково-кишковий тракт (ШКТ) як один із найбільш багатих колагеном органів при дисплазіях СТ (ДСТ) безперечно залучається до патологічного процесу, що проявляється вісцероптозом, мікродиверти-

кульозом кишечника, порушенням екскреції соків системи травлення, перистальтики органів, аномаліями жовчного міхура. Стійкі та виражені порушення біоценозу кишечника, ураження судин дванадцятипалої кишки з їх гіалінозом, підвищення активності протеїназ, наявність антитіл до колагену та еластину говорять про складні механізми ураження ШКТ при ДСТ [6].

Як правило, гастроентерологи виявляють у пацієнтів із синдромом ДСТ хронічну патологію ШКТ поєданого характеру: езофагіт, хронічний гастродуоденіт, які часто асоціюються з гастроптозом, гастроєзофагеальним (ГЕР) і дуоденогастральним рефлюксами (ДГР), бульбітом, диспанкреатизмом, холециститом або дискінезією жовчного міхура на тлі їх аномалій розвитку, колітом, дисбактеріозом [7, 8].

Морфологічною основою ДСТ є зниження вмісту окремих видів колагену або порушення співвідношення між ними, що призводить до зниження міцності СТ багатьох органів та систем. Дані положення підтверджені при гістологічному дослідженні багатьох на СТ структур — клапанів серця, судин та шкіри у пацієнтів із ДСТ [9]. Проте даних про стан СТ слизової оболонки (СО) гастродуоденальної зони з дослідженням вмісту основних типів колагену при системній ДСТ (СДСТ) в підлітковому віці в доступній літературі не виявлено.

З метою визначення особливостей сполучнотканинної строми шлунка та дванадцятипалої кишки, їх ролі у формуванні гастродуоденальної патології у підлітків із СДСТ вивчено вміст та співвідношення основних типів колагенів (I, III, IV, V) у власній пластинці СО шлунка та дванадцятипалої кишки.

Матеріал і методи. Під спостереженням перебувало 155 хворих віком від 12 до 18 років, у яких при дослідженні в клініці були виявлені хронічні запальні захворювання верхніх відділів травного тракту (ВВТТ). Основну групу становили 90 підлітків (52 юнаки і 38 дівчат) із гастродуоденальною патологією на тлі СДСТ, групу порівняння — 65 хворих (38 юнаків і 27 дівчат) із гастродуоденальною патологією без ознак ДСТ. Діагноз хронічної гастродуоденальної патології верифіковано за допомогою анамнестичних, клінічних, лабораторних даних, а також езофагогастродуоденоскопії (ЕГДС) з прицільною біопсією.

Для вивчення стану СО біопсійний матеріал отримували з антрального відділу, тіла шлунка та дванадцятипалої кишки. Біоптати фіксували у 10,0 % розчині нейтрально-

го формаліну, зневоднювали у спиртах і заливали в парафін. Зрізи товщиною 4–5 мкм фарбували гематоксиліном і еозинном для загальної оцінки стану досліджуваних тканин і для морфометричного аналізу; фукселеном за Вейгертом, пікрофуксином за методом ван Гізон та за Маллорі — для виявлення і диференціації сполучнотканинних структур. Для ідентифікації та оцінки ступеня інтенсивності колонізації СО *Helicobacter pylori* (Hр) гістологічні препарати фарбували за Романовським–Гімза [10].

Імуноморфологічне дослідження проведено у 20 пацієнтів на парафінових зрізах непрямым методом Кунса за методикою Brosnan [11]. Колагени визначали за допомогою моноклональних антитіл (МКА) до колагенів I, IV, V типів (Novocastra Laboratories Ltd., Великобританія). Колаген III типу виявляли за допомогою МКА до колагену III типу (ІМТЕК, Ltd., Росія). В якості люмінесцентної мітки використовували F (ab)-2-фрагменти кролячих антитіл проти імуноглобулінів миші, що мічені ФІТЦ. Препарати вивчали в люмінесцентному мікроскопі МЛ-2 з використанням світлофільтрів: ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3. Інтенсивність свічення колагенів визначали на мікрофлюориметрі з ФЕУ-35 і виражали в умовних одиницях, дорівняних току, який протікає через вимірювальний пристрій, виражених в мікроамперах.

Статистичний аналіз проведений з використанням методів варіаційної статистики. Достовірність розходжень між показниками визначали за допомогою методу Фішера, t-критерію Стьюдента та Вілкоксона–Манна–Уїтні.

Результати та їх обговорення. Аналіз структури захворювань верхніх відділів травного тракту у підлітків із СДСТ показав, що хронічний гастродуоденіт становив більшість (73,3 %), рідше реєструвався хронічний гастрит (5,6 %), що не відрізнялось від показників пацієнтів без ознак ДСТ. Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки в поєднанні з хронічним гастродуоденітом була виявлена лише в 5,6 % пацієнтів із СДСТ проти 16,9 % в групі порівняння ($p < 0,01$). Значне місце в структурі патології ВВТТ у підлітків із СДСТ займає гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба із запальними та деструктивними змінами у стравоході (17,8 і 1,5 % відповідно, $p < 0,001$).

Ендоскопічна картина СО шлунка у підлітків досліджуваних груп характеризувалась наявністю в більшості випадків еритематозної (57,8 і 50,8 %) та гіпертрофічної гастропатії (33,3 і 36,9 %). На тлі як ерите-

матозної, так і гіпертрофічної гастропатії у 2,2 % підлітків основної групи та у 6,2 % — групи порівняння виявлялись ерозивні ураження СО антрального відділу шлунка. В окремих випадках зустрічалась субатрофічна (2,2 і 3,1 %) та змішана гастропатії (3,3 і 1,5 %). В СО дванадцятипалої кишки також переважала картина еритематозної дуоденопатії (76,7 і 67,7 %). Характерним було збільшення ерозивних процесів в луковиці дванадцятипалої кишки, проте достовірно частіше в групі без СДСТ (20,0 проти 6,7 %, $p < 0,01$). Ділянки початкової атрофії в луковиці дванадцятипалої кишки зустрічались у 2,2 % пацієнтів із СДСТ.

Отримані результати показали, що у пацієнтів із СДСТ рефлюкси зустрічались в 76,7 % випадках, що вірогідно переважало їх частоту в групі без дисплазії — 29,2 % ($p < 0,001$). Найбільш часто реєструвався ДГР (73,3 та 27,7 % відповідно, $p < 0,001$), поєднання GER та ДГР зустрічалося тільки в основній групі (14,4 %, $p < 0,001$). Ізольований GER реєструвався у 3 пацієнтів із СДСТ (4,4 %) та у 1 підлітка (1,5 %) групи порівняння. Встановлено, що у підлітків досліджуваних груп ДГР частіш за все супроводжувався поверхневим (60,6 і 50,8 %) та гіпертрофічним гастритом (36,4 і 38,9 %).

Імуногістохімічне дослідження з МКА до різних типів колагенів дозволило виявити не тільки локалізацію основних колагенів у власній пластинці СО, а й визначити інтенсивність колагеноутворення у волокнистих структурах СТ. Так, в колагенових волокнах власної пластинки фундального, антрального відділів шлунка та дванадцятипалої кишки у пацієнтів досліджуваних груп переважав колаген III типу, загально-визнаний молодий інтерстиціальний колаген, який є зміцнюючим компонентом стінок порожнистих органів, в тому числі й судин та кишечника. Даний колаген виявлявся у вигляді свічення нерівномірної інтенсивності вогнищевого характеру (рис. 1).

Середній показник інтенсивності свічення колагену III типу у пацієнтів із СДСТ вірогідно нижче показника в групі порівняння ($p < 0,05$), що подано в таблиці. Більш зрілий інтерстиціальний колаген I типу виявлявся у вигляді лінійного свічення помірної інтенсивності (рис. 2). Середній показник інтенсивності імунофлюоресценції колагену I типу у підлітків із ДСТ також виявився вірогідно нижчим, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$).

Окрім вказаних двох основних інтерстиціальних колагенів визначався і колаген V типу, який також є нормальним складовим

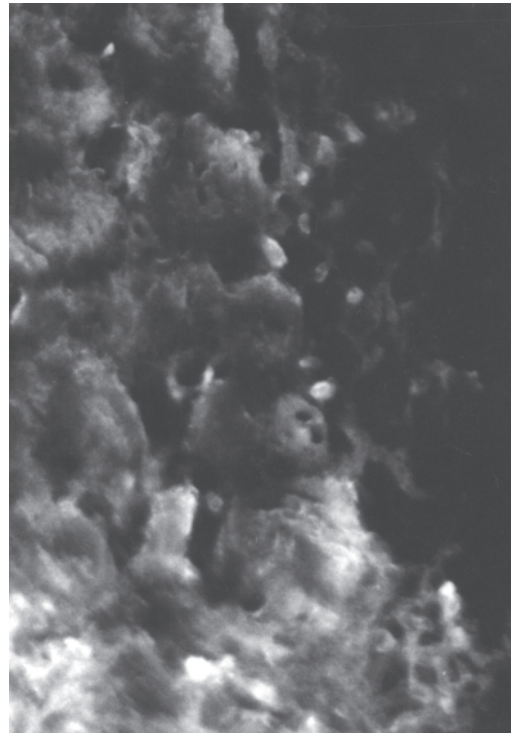


Рис. 1. Колаген III типу в складі сполучнотканного компоненту СО шлунка у пацієнта з СДСТ. Свічення нерівномірної інтенсивності вогнищевого характеру. Непрямий метод Кунса з МКА до колагену III типу. $\times 600$

Інтенсивність свічення колагену у власній пластинці СО шлунка та дванадцятипалої кишки у підлітків із гастродуоденальною патологією з урахуванням СДСТ, ($M \pm t$) мка

Типи колагенів		Підлітки із СДСТ (n=10)	Підлітки без СДСТ (n=10)
СО шлунка	Колаген I типу	8,346 \pm 2,432*	19,675 \pm 4,481
	Колаген III типу	10,000 \pm 2,432*	27,234 \pm 6,121
	Колаген V типу	7,123 \pm 0,761	9,751 \pm 1,113
СО ДПК	Колаген I типу	5,143 \pm 0,932*	14,365 \pm 2,456
	Колаген III типу	7,342 \pm 0,523*	19,654 \pm 3,388
	Колаген V типу	5,345 \pm 0,456	7,897 \pm 0,987

* $p < 0,05$ у хворих досліджуваних груп.

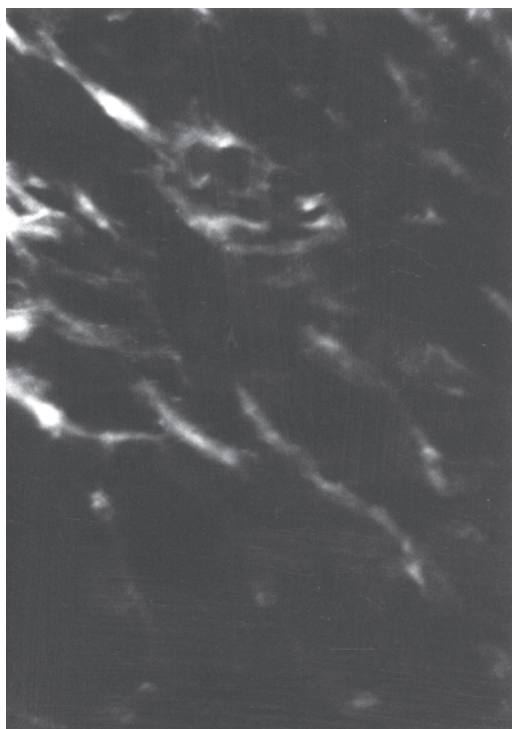


Рис. 2. Колаген I типу в складі сполучнотканинного компоненту СО шлунка у пацієнта з СДСТ. Лінійне свічення нерівномірної інтенсивності. Непрямий метод Кунса з МКА до колагену I типу. $\times 900$

інтерстиціальної тканини. У пацієнтів із СДСТ виявлена лише тенденція до зменшення ступеня імунофлюоресценції препаратів, оброблених МКА до колагену V типу, в порівнянні з показником хворих без ознак СДСТ (таблиця). Цей колаген виявлявся у вигляді вогнищового свічення нерівномірної інтенсивності: спостерігались ділянки, де свічення розцінювалось як яскраве, рівно як і зони зі слабким свіченням.

При імуногістохімічному дослідженні виявлено колаген IV типу у складі базальних субепітеліальних мембран СО шлунка. При цьому спостерігалось нерівномірне свічення цього колагену. В місцях стовщення базальних мембран, які відповідали зонам колонізації Нр, відмічались ділянки яскравого свічення (рис. 3), в місцях розпушування базальних мембран — ділянки слабого та помірного свічення.

Під субепітеліальною базальною мембраною розташовувалась густа сітка ретикулярних волокон, в складі яких виявлявся колаген III типу у вигляді свічення слабкої інтенсивності лінійного характеру. В зонах погрублених колагенових волокон у пацієнтів основної групи визначалось помітне переважання колагену I типу, тоді як колаген III типу відмічався у вигляді свічення слаб-

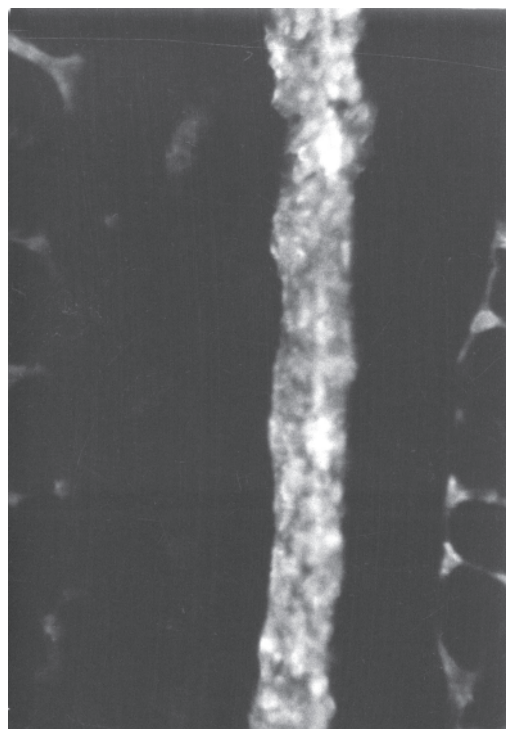


Рис. 3. Яскраве свічення колагену IV типу в базальній мембрані епітелію шлунка при хронічному хелікобактерному гастриті у пацієнта з СДСТ. Непрямий метод Кунса з МКА до колагену IV типу. $\times 1500$

кої та помірної інтенсивності. Також спостерігались ділянки з яскравим свіченням та змазаню структурою обох колагенів в сполучнотканинному компоненті дванадцятипалої кишки, не виключено, що це зони деструкції.

Таким чином, при імуногістохімічному дослідженні встановлено ознаки порушень колагеноутворення у власній пластинці СО шлунка та дванадцятипалої кишки у підлітків із гастродуоденальною патологією на тлі СДСТ, які характеризувались послабленням синтезу інтерстиціальних колагенів III і V типів, а також дефіцитом зрілого колагену I типу. Останнє може бути пов'язане з порушенням як колагеноутворюючої функції фібробластів, так і дозрівання колагену III типу в колаген I типу [12]. Нерівномірний вміст колагену IV типу в складі базальних мембран епітелію та судин може бути наслідком як порушеного колагеноутворення, так і відкладанням імунних комплексів на базальних мембранах, що не виключено при запальних процесах у СО. Враховуючи той факт, що ульцерогенезу сприяють зміни стану СТ, а якість загоєння виразкового дефекту стінки шлунка та дванадцятипалої кишки обумовлена якісним та кількісним складом СТ та синхронізацією репаратив-

них процесів сполучнотканинних й епітеліальних елементів [13], можна передбачити, що деструктивні процеси в СО гастродуоденальної зони, які розвинулись на тлі генетичних порушень колагеноутворення, матимуть тяжкий перебіг з тривалим періодом загоєння та частими рецидивами. Але це потребує подальших досліджень.

Отримані дані демонструють значний вплив дефектів синтезу колагену в механізмах розвитку патології гастродуоденальної зони у підлітків із СДСТ, що проявляється особливостями морфологічних змін у вигляді порушення синтезу, диференціювання, катаболізму волокнистих структур СТ ШКТ і супроводжується зниженням її функціональних можливостей.

Висновки

1. Гастродуоденальна патологія у підлітків із системною дисплазією сполучної тка-

нини характеризується поєднанням запального процесу в слизовій оболонці у вигляді різних форм езофагіту, еритематозної та гіпертрофічної гастродуоденопатії з частими порушеннями моторики шлунково-кишкового тракту (гастроєзофагеальним та дуоденогастральним рефлюксами).

2. Встановлена роль уродженої дисплазії сполучної тканини у розвитку й формуванні гастродуоденальної патології в підлітковому віці. Виявлене порушення колагеноутворення зі зниженням основних типів колагенів (I, III, V) у власній пластинці слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки обумовлює специфіку уражень при гастродуоденальній патології на тлі системної дисплазії сполучної тканини в підлітковому віці у вигляді недостатності клапанно-сфінктерного апарату, що сприяє частому розвитку рефлюксів.

Список літератури

1. Мартынов А.И. Маркеры дисплазии соединительной ткани у больных с идиопатическим пролабированием атриовентрикулярных клапанов и с аномально расположенными хордами. Тер. архив 1996; 2: 40–43.
2. Гречанина Е.Я., Песочина Э.А., Гречанина Ю.Б. Наследственные заболевания соединительной ткани. Харьков: Константа, 1998. 26 с.
3. Martelli H., Richard S., Moszar M. Congenital soft tissue dysplasia: a morphological and biochemical study. *Pediatr. Pathol.* 1994; 5: 878–894.
4. Дорофеева Г.Д., Чурилина А.В., Дорофеев А.Э. Недифференцированные синдромы дисплазии соединительной ткани и внутренняя патология. Донецк: Лебедь, 1998. 144 с.
5. Beighton P., Graham R., Bird H. Hypermobility of joints. Heidelberg. New-York, 1983: 178.
6. Блинникова О.Е., Румянцева В.А. Гипермобильность суставов в детском возрасте. *Педиатрия* 2001; 1: 68–75.
7. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение, диспансеризация). СПб.: Невский диалект, 2000. 271 с.
8. Демин В.Ф., Ключников С.О., Ключникова М.А. Значение соединительнотканых дисплазий в патологии детского возраста. *Вопр. соврем. педиатрии* 2005; 4 (1): 50–56.
9. Handler A., Child A., Light N.D. Mitral valve prolapse, aortic compliance, and skin collagen in joint hypermobility syndrome. *Br. Heart J.* 1985; 54, 5: 501–508.
10. Лили Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. М.: Мир, 1960. 648 с.
11. Brosnan M. Immunofluorescence vysetrovanie formal-parafinovego material. *Cs. patol.* 1979; 15, 4: 215–220.
12. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. М.: Медицина, 1981. 312 с.
13. Коломоєць М.Ю., Федів О.І. Гістохімічні, гістоензимологічні зміни слизової оболонки шлунка і стан сполучної тканини у хворих на виразкову хворобу в динаміці відновного лікування. *Врач. дело* 1995; 1–2: 43–48.

СОСТОЯНИЕ КОЛЛАГЕНООБРАЗОВАНИЯ ПРИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПОДРОСТКОВ С СИСТЕМНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Л.Ф. Богмат, И.В. Сорокина, И.М. Яковлева

Изучены клинико-эндоскопические и морфологические особенности хронических заболеваний гастродуоденальной зоны и содержание интерстициальных коллагенов I, III, IV, V типов в собственной пластинке слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у подростков с системной дисплазией соединительной ткани. Установлена роль врожденной дисплазии соединительной ткани в развитии и формировании гастродуоденальной патологии в подростковом возрасте. Выявленное нарушение коллагенообразования в виде снижения основных типов коллагенов (I, III, V) в собственной пластинке слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки обуславливает специфику поражений на фоне дисплазии соединительной ткани в виде недостаточности клапанно-сфинктерного аппарата, что способствует частому развитию рефлюксов.

Ключевые слова: подростки, гастродуоденальная патология, системная дисплазия соединительной ткани, коллаген.

THE STATE OF COLLAGEN PRODUCTION IN GASTRODUODENAL PATHOLOGY AT ADOLESCENTS WITH SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

L.F. Bogmat, I.V. Sorokina, I.M. Yakovleva

Gastroduodenal pathology in adolescents with systemic connective tissue dysplasia characterized by a combination of mucosal inflammatory process with frequent disorders in gastrointestinal motility (gastroesophageal and duodenogastral refluxes). The disorders in collagen production revealed during immunohistochemical investigation, as manifested by a decrease in the main collagen types (I, III, V) in lamina propria of gastric and duodenal mucosae, determine the specific character of disturbances in gastroduodenal pathology in adolescents having the form of valvular and sphincteral apparatus insufficiency.

Key words: *adolescents, gastroduodenal pathology, systemic connective tissue dysplasia, collagen.*

Поступила 07.06.05

ІМУНОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РІЗНИХ ФОРМ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ

*В.А. Клименко, І.В. Сорокіна**Харківський державний медичний університет*

Проведено імуноморфологічне дослідження 38 біопсій шкіри дітей віком від 1,5 до 15 років, хворих на різні форми atopічного дерматиту — ексудативну, еритематосквамозну, ліхеноїдну. Надана імуноморфологічна характеристика кожної форми АД. Визначена кількість головних клонів імунних клітин (CD3, CD4, CD5, CD8, CD16, CD20, CD22, CD38, HLA-Dr), IgE та C-3 фракції комплементу у лімфомакрофагальних інфільтратах шкіри при різних формах АД.

Ключові слова: *діти, atopічний дерматит, ексудативна форма, еритематосквамозна форма, ліхеноїдна форма, імуноморфологія, шкіра, біопсія.*

Проблема atopічного дерматиту (АД) є актуальною проблемою педіатрії у зв'язку з великою розповсюдженістю захворювання, складністю та неоднозначністю патогенетичних механізмів, недостатньою ефективністю загальноприйнятої терапії [1–3]. При АД «органом-мішенню» стає шкіра малюка. У дітей раннього віку відмічається відносно більша кількість лімфоїдних і тучних клітин у шкірі, ніж в інших органах і тканинах. Підшкірно-жирову клітковину дітей раннього віку навіть вважають ретикулогістіоцитарним органом, що за гістогенезом і функцією нагадує кістковий мозок [2]. Відокремлюють лімфоїдну тканину, асоційовану зі шкірою (SALT). Дослідженнями останніх років переконливо доведено, що імунопатологічний процес при АД первинно починається в шкірі, де відбуваються розпізнавання антигена, його захват та процесінг, а зміни в системному імунітеті — вторинні. І після системної відповіді на антиген знову-таки у шкіру повертаються імунокомпетентні клітини (завдяки homing-ефекту) і формують вогнища ураження при АД [4, 5]. Таким чином, для з'ясування патогенезу АД, удосконалення діагностики першочергове значення має вивчення імуноморфології шкіри.

Метою роботи було встановлення імуноморфологічних відмінностей різних клінічних форм АД у дітей.

Матеріал і методи. Під спостереженням знаходилося 38 хворих на АД у стадії загострення віком від 1,5 до 15 років, що перебували на лікуванні в алергологічному відділенні ОДКЛ № 1 м. Харкова. При верифікації діагнозу застосовували діагностичні критерії Hanifin, Rajka (1980) та класифікацію, створену на основі рекомендацій О.І. Ласиці та Російського консенсусу з АД (2000 р.) [1]. У 12 хворих діагностовано ексудативну форму АД, у 12 — еритематосквамозну, у 14 — ліхеноїдну. Біоптати шкіри отримані з вогнищ ураження шляхом обережної пункційної біопсії голками UNICUT (діаметр від 1,6 мм) фірми «С.Р. BARD. INK» (США). Контрольне дослідження проведено на 2 біоптатах шкіри, отриманих у дітей без клінічних ознак atopії. Шматочки шкіри фіксували в 10 % нейтральному формаліні, заливали в целоїдин-парафін, після спиртової проводки виготовляли зрізи товщиною 5–6 мкм. Зрізи досліджували гістологічними методами (фарбували гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за ван Гізон, за Маллорі); гістохімічними (мукополісахариди ідентифікували PAS-реакцією з контролем аміла-

зою, плазматичне просочування виявляли реакцією Рого, РНП визначали реакцією Браше: контроль — кристалічною рибонуклеазою, а ДНП — реакцією Фельгена–Россенбека: контроль — гідроз з HCl) [6, 7]. Імуноморфологічне дослідження проводили на парафінових зрізах товщиною 5–6 мкм непрямим методом Кунса за методикою Brosmann (1979 р.) [8]. Імунні клітки диференціювали за допомогою моноклональних антитіл (МКА) до різних типів клітин фірми Novocastra Laboratories Ltd (Великобританія). Використовували антитіла CD3, CD4, CD5, CD8, CD16, CD20, CD22, CD38, HLA-Dr, IgE та С-3 фракції комплекменту. У якості люмінесцентної мітки використовували F(ab)-2-фрагменти кролячих антитіл проти імуноглобулінів миші, мічених ФІТЦ. Препарати вивчали в люмінесцентному мікроскопі МЛ-2 з використанням світлофільтрів: ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3.

Результати та їх обговорення. Виявлені такі імуноморфологічні зміни в біоптатах різних форм АД.

Ексудативна форма АД (12 хворих) характеризується наявністю в епідермісі нерівномірно вираженого гіперкератозу, очагово — паракератозу. При цьому відмічається потовщення рогового і часткове зменшення зернистого шару епідермісу. Клітини рогового шару епідермісу мають паличковидні ядра, що містять велику кількість ДНП і ущільнену цитоплазму, у якій виявляється яскрава ШИК-реакція і піронінофілія. Очагово відмічається акантоз — потовщення епідермісу шкіри з подовженням міжсосочкових відростків унаслідок посиленої проліферації базальних і шиповидних клітин епідермісу. У ядрі цих клітин виявляється помірний вміст ДНП (реакція Фельгена–Россенбека помірно позитивна), а в цитоплазмі відмічається помірно позитивна реакція Браше на РНП. Зернистий шар переривчастий, відсутній у зонах паракератозу. На іншій ділянці зернистий шар поданий 2–4 рядами витягнутих по довжині і здавлених по вертикалі клітин овальної форми з дрібними глибокими кератогіаліну. Шиповидний шар нерівномірно стовщений. Цитоплазма клітин злегка базофільна, піронінофільна, зерниста, вакуолізована. Ядра округлі або довгасті, місцями з явищами пікнозу. Базальний шар поданий кубічними клітинами з явищами мітозів і достатком РНП (реакція Браше яскраво/помірно позитивна). Крім описаних клітин в епідермісі відмічаються великі неправильної форми отростчаті клітини Лангерганса. Імуногістохімічним методом виявлена експресія

С-3 фракції комплекменту, IgE, HLA-Dr антигена. Серед епітеліоцитів також відмічаються одиничні CD4-лімфоцити, тоді як CD8 не виявлялися. HLA-Dr антиген відмічався частіше у хворих, ніж у контролі: в контролі в 1/6 препаратів, тоді як у цій групі в 1/3 усіх спостережень. Базальна мембрана епідермісу хвилеподібна, нерівномірної товщини. У місцях стовщення виявляється яскрава ШИК-позитивна реакція. Судини, розташовані в зоні епідермодермальної лінії, розширені. У дермі відмічалася колагенові волокна, що інтенсивно фарбуються в синій колір при фарбуванні за Маллорі та у червоний — при фарбуванні за ван Гізон. Еластичні волокна місцями стоншені, місцями нерівномірно стовщені. У верхніх відділах дерми, переважно периваскулярно, визначалася незначна лімфо-плазмоцитарно-макрофагальна інфільтрація з домішкою еозинофілів. У складі інфільтрації відмічалася як Т-, так і В-лімфоцити, а саме: CD3, CD4, CD5, CD8, CD16, CD20, CD22, CD38, а також одиничні клітини з HLA-Dr антигеном. Серед плазмоцитів виявлялися клітини-продуценти IgE. Визначено відносну кількість основних клонів імунних клітин у лімфомакрофагальних інфільтратах шкіри хворих (таблиця).

Еритематосквамозна форма АД (12 хворих) характеризується наявністю очагово в епідермісі вираженого паракератозу. У цій групі спостережень гіпер- та паракератоз, так само, як і акантоз, виражені сильніше, ніж у першій групі спостережень. Так, як і в попередній групі, серед клітин епідермісу відмічаються клітини Лангерганса, а також CD4-лімфоцити; у вигляді одиничних екземплярів відмічалася CD8-лімфоцити. На поверхні клітин Лангерганса виявляються рецептори до IgE і С-3 фракції комплекменту. У порівнянні з попередньою групою сила експресії цих імуноглобулінів не змінюється, тоді як експресія HLA-Dr була посилена і виявлялася в 2/3 спостережень цієї групи. Епітеліальна базальна мембрана нерівномірно потовщена. У базальній мембрані виявляється нерівномірної інтенсивності ШИК-реакція. На базальній мембрані очагово відмічається відкладення імунних комплексів, що містять IgE і С-3 фракцію комплекменту. Судини дерми розширені, ендотелій набряклий, базальна мембрана стовщена внаслідок відкладення на ній імунних комплексів, що містять IgE і С-3 фракцію комплекменту. У дермі виявляються колагенові волокна з явищами фібриноїдного набрякання й очагово-фібриноїдного некрозу. Очагово відмічається стоншення еластич-

Відносна кількість основних клонів імунних клітин у лімфомакрофагальних запальних інфільтратах шкіри хворих у поле зору х 400, у перерахуванні на 100 клітин

Форми АД	CD4	CD8	CD4:CD8	CD16	HLA-Dr	Плазматичні клітини IgE	C-3 фракція
Ексудативна	46,0±6,0	23,0±4,0	2,0±0,4	8,0±0,5	0,5±0,05	0,2±0,02	0,3±0,04
Еритемато-сквамозна	47,0±5,5	16,0±3,5*	2,9±0,5	5,0±0,6*	0,9±0,09*	0,30±0,06*	0,5±0,08*
Ліхеноїдна	48,0±6,0	13,0±2,0*	3,6±0,5*	4,0±1,0*	1,8±0,3*	0,90±0,08*	1,5±0,6*

* $p < 0,05$ у порівнянні з хворими на ексудативний АД.

них волокон, місцями їхнє потовщення. Сполучнотканинні елементи строми подані фібробласти, фіброцитами, макрофагами, при цьому помітно в порівнянні з контролем збіднення дерми макрофагами (CD16). Так, якщо в групі контролю нараховується до 5 клітин у поле зору 400, то в цій групі спостереження — до 1–2 клітин. У порівнянні з попередньою групою периваскулярно спостерігалася більш виражена лімфоцитарно-макрофагальна інфільтрація. Визначено відносну кількість основних клонів імунних клітин у лімфоцитарно-макрофагальних інфільтратах шкіри хворих (таблиця).

Ліхеноїдна форма atopічного дерматиту (14 хворих) характеризується більш вираженими (у порівнянні з попередніми групами) гіпер- та паракератозом й акантозом. В епідермісу виявляється зернистий шар нерівномірної товщини, переривчастий, відсутній у зонах паракератозу. На іншій ділянці зернистий шар поданий 1–5 рядами витягнутих по довжині і здавлених по вертикалі клітин овальної форми з дрібними глибокими кератогіаліну і помірно піронінофільною цитоплазмою. Шиповидний шар нерівномірно стовщений. Цитоплазма клітин злегка базофільна, помірно/яскраво піронінофільна, зерниста, вакуолізована. Ядра округлі або довгасті, місцями з явищами пікнозу. Очагово виражений спонгіоз з вежикуляцією. Клітини базального шару кубічні з помірно еозинофільною цитоплазмою. Так, як і в попередніх групах, серед клітин епідермісу відмічаються великі клітини Лангерганса, що експресують IgE, C-3 фракцію комплементу і HLA-Dr. Експресія HLA-Dr антигена відмічається в 2/3 випадків цієї групи. Зрідка серед епітеліоцитів відмічаються CD8-лімфоцити, частіше CD4-лімфоцити. Базальна мембрана епідермісу нерівномірної товщини. У колагенових волокнах дерми виявляються явища мукоїдного, фібриноїдного набрякання і фібриноїдного некрозу. Еластичні волокна місцями стоншені, місцями нерівномірно потовщені. Описана

гістологічна картина відповідає ліхеніфікації — сполученню акантозу, папіломатозу, хронічної запальної інфільтрації сосочкового шару дерми. Рясна лімфоцитарно-макрофагальна інфільтрація з домішкою еозинофілів виявляється переважно в периваскулярних просторах дерми. Визначено відносну кількість основних клонів імунних клітин у лімфоцитарно-макрофагальних інфільтратах шкіри хворих (таблиця).

Висновки

1. При atopічному дерматиті, незалежно від форми, у шкірі хворих відмічаються імунopatологічні процеси: посилення експресії HLA-Dr, збільшення кількості CD4 і плазмобластів з IgE як у складі запальної інфільтрації, так і серед епітеліоцитів епідермісу та клітинних елементів дерми, різке зменшення популяцій CD8 і CD16. Також для АД характерні мікроангіопатії — відкладення імунних комплексів, що містять IgE і C-3 фракцію комплементу на базальних мембранах судин. Подібні імунні комплекси відкладаються також і на епідермодермальній базальній мембрані.

2. Особливістю місцевих імунних реакцій і розвитком імунopatологічних змін в шкірі обумовлені гістологічні зміни як в епідермісі, що виявляються дискоординацією процесів проліферації і диференціації епітеліоцитів епідермісу з порушенням в них метаболічних процесів, так і в дермі у вигляді осередкової дезорганізації волокнистих сполучнотканинних структур.

3. Патоморфологічні зміни шкіри хворих на atopічний дерматит (гіперкератоз, паракератоз, акантоз, спонгіоз, ліхеніфікація) і виразність продуктивного запалення мінімальні при ексудативній формі і максимальні — при ліхеноїдній, що, очевидно, обумовлено більшою тривалістю хвороби.

4. Рекомендується включення виявлених імуноморфологічних характеристик різних форм atopічного дерматиту у стандартизовані протоколи діагностики даного захворювання.

Список літератури

1. Ласиця О.І. Основні положення щодо діагностики і лікування atopічного дерматиту. Діагностика і лікування atopічного дерматиту: Мат. до консенсусу. К., 2000. 10 с.
2. Смолкин Ю.С., Чебуркин А.А., Ревякина В.А. Механизмы развития atopического дерматита у детей (Обзор литературы). Рос. вестн. перинатологии и педиатрии 2000; 3: 25–29.
3. Солошенко Э.Н. Состояние проблемы аллергических заболеваний кожи в Украине. Журн. дерматологии и венерологии 2000; 1 (9): 49–53.
4. Drannik G. Immune pathogenesis of atopіc dermatitis: Modern Trends in Allergy and Clinical Immunology. EAACI — summer course. К., 2001: 215–223.
5. Novak N., Bieber T. The skin as a target for allergic diseases. Allergy 2000; 55: 103–107.
6. Виноградов В.В., Фукс Б.Б. Дифференциальное чисто химическое выявление мукополисахаридов. Архив патологии 1961; 2: 74–78.
7. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. М.: Мир, 1969. 645 с.
8. Brosman M. Immunofluorescence vysetrovanie formal-parafinovego materialu. Cs. Patol. 1979; 15, 4: 215–220.

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

В.А. Клименко, И.В. Сорокина

Проведено иммуноморфологическое исследование 38 биопсий кожи детей в возрасте от 1,5 до 15 лет, страдающих различными клиническими формами atopического дерматита — эксудативной, эритематосквамозной и лихеноидной. Дана иммуноморфологическая характеристика каждой формы. Определены количественные характеристики основных клонов иммунокомпетентных клеток (CD3, CD4, CD5, CD8, CD16, CD20, CD22, CD38, HLA-Dr), IgE, C-3 фракции комплемента в лимфомакрофагальных инфильтратах кожи при разных формах АД.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, эксудативная форма, эритематосквамозная форма, лихеноидная форма, иммуноморфология, кожа, биопсия.

THE IMMUNOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF DIFFERENT FORMS OF ATOPIC DERMATITIS AT CHILDREN

V.A. Klímenko, I.V. Sorokina

It is carried out immunomorphological researches 38 skin's biopsies of the children in the age of from 1,5 till 15 years, suffering from different types of atopіc dermatitis — an exudative, an erytemato-squamous, a lichenoid. The quantity of the basic clones of immune cells (CD3, CD4, CD5, CD8, CD16, CD20, CD22, CD38, HLA-Dr), IgE and C-3 fraction of complement system depending on the type of atopіc dermatitis is determined in the sites of infiltration of the skin.

Key words: children, atopіc dermatitis, exudative type, erythematous type, lichenoid type, skin, biopsy, immunomorphology.

Поступила 19.04.05

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА РОЗВИТОК ТА РАННЮ ДІАГНОСТИКУ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ВНУТРІШНЬОКРАНІАЛЬНИХ ГЕМОРАГІЧНИХ ПОШКОДЖЕНЬ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

О.О. Калюжка

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Внутрішньочерепні крововиливи є однією з головних причин ураження центральної нервової системи у новонароджених. Причинами розвитку є не тільки внутрішньоутробна та інтранатальна гіпоксія плоду, механічна травматизація дитини під час пологів, але й перинатальні вірусні інфекції, аномалії розвитку судин головного мозку. Рання діагностика та прогнозування за допомогою ультразвукового та доплерографічного обстеження мозку новонародженого, впровадження в практику нових методів нейровізуалізації — магнітно-резонансної томографії та магнітно-резонансної спектроскопії — дозволять якомога раніше діагностувати розвиток даної патології, правильно встановити діагноз і, головне, своєчасно розпочати необхідне лікування.

Ключові слова: внутрішньочерепні крововиливи, доношені новонароджені, гіпоксія, прогнозування, нейросонографія, перинатальна інфекція.

Проблема перинатальних уражень мозку у новонароджених дітей зберігає свою актуальність з причин високої частоти і великої значущості для подальшого життя людини [1, 2]. Крім того, захворюваність на хвороби нервової системи серед дітей першого року життя має несприятливу тенденцію до зростання [3].

Однією з головних причин ураження центральної нервової системи (ЦНС) у новонароджених є крововиливи у мозок різної локалізації, частота виникнення яких в останні роки має тенденцію до збільшення, можливо, внаслідок підвищення якості діагностики за допомогою нейросонографії (НСГ) та доплерографії у дітей в перші дні життя [4]. Так, за даними авторів [1], дана патологія при комп'ютерній томографії серед доношених новонароджених зустрічається у 7–10 %, а серед недоношених — з частотою від 32 до 89 %. На думку авторів [1, 2, 4], серед причин перинатальних уражень мозку перше місце займає внутрішньоутробна та інтранатальна гіпоксія плоду, друге місце належить механічній травматизації дитини під час пологів, як правило, в поєднанні з тим чи іншим ступенем виразності внутрішньоутробної гіпоксії плоду.

Існує багато різних класифікацій внутрішньочерепних крововиливів. Одні ґрунтуються на локалізації крововиливів у структурах мозку (шлуночки і перивентрикулярна зона), інші — на відсотку займаної площі кров'ю в шлуночках мозку. Найбільш розповсюдженою є класифікація Raple. Вона враховує і локалізацію крововиливу, і розміри шлуночків мозку [2]:

- ступінь 1 — субепендимальний крововилив у термінальний матрикс;
- ступінь 2 — прорив крововиливу до шлуночків мозку без їх дилатації;
- ступінь 3 — внутрішньошлуночковий крововилив з дилатацією шлуночків;
- ступінь 4 — внутрішньошлуночковий і паренхіматозний крововилив.

Найбільш часто геморагічні ураження головного мозку притаманні недоношеним новонародженим через анатомо-фізіологічні особливості системи мозкового кровотоку, які також можуть зустрічатись у доношених, але незрілих дітей [5]. Велику питому вагу в цій групі складають новонароджені, які перенесли внутрішньоутробну гіпоксію в період з 26-го по 34-й тиждень гестації. При нормальному розвитку в даний період в перивентрикулярній зоні функціонує значна судинна система, яка в подальшому рудиментується. Якщо в цей період вагітності виникають ускладнення, формується перивентрикулярний крововилив, який посилюється вторинними механічними факторами в пологах [6]. Дані крововиливи, як правило, симетричні, локалізуються в епендимі зовнішньої стінки бокових шлуночків, в зародковому шарі хвостатого ядра, частіше в борозні між хвостатим та зоровим буграми. Локалізація крововиливів саме в цій ділянці зумовлена анатомічними особливостями. В даній зоні розташована добре васкуляризована зародкова кора, що має назву «субепендимальний матрикс», судини мають тонкі стінки, вислані одним шаром ендотелію, та не захищені тканинами, що знаходяться навколо. У зв'язку з цим

при підвищенні внутрішньомозкового або артеріального тиску, венозному застої крові легко виникають діapedезні субепендимальні крововиливи. Сприяють цьому і особливості кровообігу мозку в даній ділянці, що має свою венозну сітку: всі вени, що відтікають з цієї ділянки, впадають в одну центральну вену під гострим кутом, в результаті чого виникає порушення кровотоку. Руйнування епендими призводить до прориву крові у шлуночки мозку, що найбільш характерним є для недоношених дітей, особливо для дітей з край низькою масою тіла. Причиною внутрішньошлуночкових крововиливів (ВШК) є можливе затікання крові в шлуночки мозку при наявності масивних субарахноїдальних крововиливів [6].

Крім того, у передчасно народжених дітей на тлі високого тромбогенного ризику через низьку антикоагулятивну активність плазми, обумовлену дефіцитом антитромбіну III [4], відмічається підвищення фібринолітичної активності в перивентрикулярній зоні, що може підтримувати кровотечу. Велике значення у незрілих новонароджених дітей має недосконала ауторегуляція мозкового кровотоку, яка пасивно змінюється в залежності від змін систолічного тиску [8].

У доношених новонароджених найбільше значення мають інтранатальна гостра гіпоксія з механічною травматизацією, що доволі часто призводить до розвитку епідуральних крововиливів [6], які виникають із судин надкісничі внаслідок перелому або тріщини кісток склепіння черепа і розташовуються між внутрішньою поверхнею кісток черепа та твердою мозковою оболонкою, як правило, у поєднанні з зовнішньою кефалогематомою. В клініці після «світлого проміжку» від 3 до 6 год розвивається синдром здавлювання мозку — різкий неспокій, медріаз на ушкодженому боці, судоми, геміпарез — на протилежному, брадикардія, брадишное, зниження артеріального тиску. Також травматичний характер мають і субдуральні крововиливи. Причиною їх виникнення є вени, що впадають у верхній сагітальний синус, судини мозочкового намету. Супратенторіальні субдуральні крововиливи характеризуються наростанням гіпертензійно-гідроцефального синдрому через 2–4 дні «світлого проміжку», медріазом на ушкодженому боці, стійкою девіацією очних яблук в бік ураження, геміпарезом на протилежному боці, судомами, комою, вибуханням та пульсацією тим'ячків, брадикардією, порушенням терморегуляції [6].

Однак для доношених новонароджених найбільш характерними є крововиливи

інших локалізацій, перш за все субепендимальні, які виникають внаслідок розриву мілких вен між хвостатим ядром та зоровим бугром, при цьому часто руйнують голівку хвостатого ядра, що призводить до виражених розладів вегетотрофічних функцій у новонароджених [8].

В останні роки все більше дослідників доходять висновку, що не менш важливу роль в патогенезі мозкових геморагій відіграють внутрішньоутробні інфекції групи TORCH, при цьому вони діють безпосередньо як на тканину мозку, руйнуючи клітини, так і мимоволі при ураженні плаценти, коли розвивається плацентарна недостатність, наслідком якої є гіпоксія плоду та церебральне гіпоксично-ішемічне ураження [9].

Збільшився й інтерес до проблеми перинатальних вірусних інфекцій, серед яких на особливу увагу заслуговує герпетична інфекція, яка викликається вірусами простого герпесу I і особливо II типу [10]. За даними ВООЗ, вірусами звичайного герпесу інфіковано від 65 до 90 % дорослих та дітей на планеті, кількість вперше захворілих на дану інфекцію зростає з кожним роком в середньому більш ніж на 10 %, а смертність від герпетичної інфекції займає друге місце після грипу. Лікарі у клінічній практиці зустрічаються з різноманітними клінічними формами розвитку герпетичної інфекції [11]. Але останнім часом в клініці велика увага приділяється ураженням ЦНС. За допомогою нейросонографії встановлено, що клінічні варіанти герпетичних інфекцій можуть включати: паненцефаліти з переходом в мультикістозну енцефаломалію; перивентрикулярні енцефаліти з формуванням кістозних форм перивентрикулярної лейкомаляції, а також внутрішньошлуночкові та перивентрикулярні крововиливи [9].

Також відомо, що у жінок, які мають прояви уrogenітальної інфекції, відбувається значна активація моноцитарно-макрофагальної системи фетоплацентарного комплексу з секрецією великої кількості прозапальних цитокінів, перш за все IL-1 β , TNF- α , які запускають системну запальну реакцію [12], що може як провокувати передчасні пологи, так і активувати мононуклеарну систему плоду. Відомо, що IL-1 β та TNF- α можуть стимулювати продукцію ендотелінів 1-го та 2-го типу безпосередньо клітинами амніона [12], що супроводжується активацією гіперкоагуляції та пригніченням антикоагуляційних властивостей ендотелію судин в системі мати-плацента-плід. Таким чином, підвищена концентрація прозапальних цитокінів змінює коагу-

ляційний гомеостаз в маточно-плацентарному басейні, призводить до розвитку перш за все фетоплацентарної недостатності, а потім до порушення коагуляційного потенціалу плоду і новонародженого, що може викликати внутрішньочерепні крововиливи.

В останні роки автори [6] розглядають перинатальні ураження мозку з точки зору запуску запрограмованого апоптозу після первинних пошкоджень. На їхню думку, крім руйнування гліальних клітин та нейронів внаслідок перинатальної гіпоксії та геморагічних ускладнень є порушення, що призводять до виражених метаболічних аномалій. З'являється «зона тіні», в якій нейрони мають тенденцію до спонтанної власної деструкції як прояв природного феномена апоптозу [13, 14], запуск каскаду апоптозу призводить до вторинного церебрального пошкодження.

Програмна клітинна загибель — апоптоз — поширений біологічний процес, який відіграє важливу роль в ембріо-, морфогенезі й сприяє природному оновленню клітин, підтримці клітинного та тканинного гомеостазу живих організмів. Завдяки апоптозу з організму видаляються пошкоджені, старіючі, а також «небажані» клітини [15]. Однак в умовах оксидативного пошкодження (стрес) збільшується продукція реактивних форм кисню, що може спричинити клітинну загибель шляхом апоптозу або некрозу. Важлива роль у розвитку апоптозу належить мітохондріям [16]. Джерелом утворення кисневих радикалів є арахідонатний каскад з утворенням перекисної форми арахідонової кислоти, який запускається при надходженні надлишкового іонізованого Ca^{2+} в цитоплазму. Даний механізм є основним в активації глутамінового каскаду з розвитком токсичного збудження нейронів. Глутамінова кислота індукує тимчасову (транзиторну) проникність мітохондріальної мембрани, сприяє виходу апоптогенних факторів (цитохром-с та апоптоз-індукуючого фактора) з мітохондріального міжмембранного простору в цитоплазму, які починають каскад протеолітичної активності, що безпосередньо призводить до пошкодження ядра (ДНК фрагментації, ДНК мутації) та клітинної загибелі. Крім того, з мітохондрій також виходить білок Smac/Diablo, який блокує білки, запобігаючи апоптозу [17].

Однак програмована клітинна загибель регулюється завдяки взаємодії про- та антиапоптичних білків і відносна перевага перших чи інших визначає схильність клітин до програмованої загибелі [18]. Важливу роль в регуляції даного процесу віді-

грають молекули головного комплексу гістосумісності (ГКГС) I та II класів, точніше їх експресії на ядерних клітинах, але фізіологічна роль ГКГС-I та ГКГС-II сигнальної трансдукції не до кінця розкрито.

Враховуючи патогенетичні аспекти та сучасні погляди на розвиток внутрішньочерепних крововиливів у новонароджених, виникає питання про якомога ранню діагностику та прогнозування розвитку даної патології.

Плід вже визнається як «повноправний пацієнт», до якого можуть бути застосовані спеціальні методи обстеження та етичні підходи до лікування і профілактики перинатальних ушкоджень [19].

Відомо, що багато внутрішньочерепних крововиливів виникає внаслідок аномалій розвитку судин головного мозку. Серед вад розвитку судин мозку, котрі можуть стати причиною розвитку даної патології, слід відмітити: мозкові артеріовенозні мальформації, мішковині аневризми, мікроангіоми, артеріовенозні фістули твердої мозкової оболонки, септичний артеріт і мітотичні аневризми, синдром Моя-Моя, аневризми вени Галена [20].

Починаючи з 1980-х років при неврологічному обстеженні новонароджених широко використовується метод ультразвукового сканування головного мозку через тім'ячко та доплєрографія судин головного мозку. Із застосуванням НСГ стала можлива діагностика декількох типових варіантів гіпоксично-ішемічних, геморагічних та інфекційних уражень головного мозку, а також вад розвитку головного мозку. За даними вчених [21], при ультразвуковому скануванні головного мозку 90 % всіх субепендимальних крововиливів відбувається із судин герменативного матриксу в ділянці голівки хвостатого ядра під дном бокових шлуночків поруч з отвором Монро.

Діагностика крововиливу у шлуночки мозку дитини в перші години життя утруднена через те, що за допомогою НСГ дослідження ці зміни на ранніх етапах виливання крові не фіксуються, оскільки кров змішується з ліквором [2]. Але, якщо субепендимальні виливи крові виявляють в перші години життя, то велика імовірність їх виникнення до народження пов'язана з чинниками, які порушують мозковий кровотік у плоду. Субепендимальний крововилив діагностується за допомогою НСГ у новонароджених протягом першого тижня життя, а головним чином в перші три доби [21].

Не заперечуючи широкого використання й інформативності даних методів діагностики, для оцінки динаміки розвитку мозку

плоду, новонароджених і дітей раннього віку на сучасному етапі почали використовувати новий метод нейровізуалізації — магнітно-резонансну томографію, який засновано на явищі ядерно-магнітного резонансу. Завдяки цьому дослідженню з'явилась можливість одночасного отримання відображення в будь-якій площині і в декількох проєкціях та високу розрізняльну спроможність контрастування м'яких тканин. За допомогою магнітно-резонансної томографії найбільш точно відтворюється картина структур головного мозку, яка наближається до анатомічної. За рахунок високої специфічності й чутливості даного методу скорочується обсяг інших, менш інформативних досліджень і зменшується витрата часу на діагностичний процес. При застосуванні даного методу немає необхідності у застосуванні контрастних речовин та відсутність будь-якого променевого навантаження. Магнітно-резонансна томографія є достовірним та інформативним методом для виявлення грубих структурних дефектів головного мозку плоду, новонароджених і дітей раннього віку, тобто для ранньої діагностики вроджених аномалій розвитку [19].

Вперше в Україні для оцінки перинатальних пошкоджень мозку на клітинному рівні з визначенням мозкових метаболітів було використано метод магнітно-резонансної спектроскопії *in vivo*. Особливість методу полягає в його спроможності визначити велику кількість хімічних сполук, що спостерігаються у вигляді спектра ядерно-магнітного резонансу у виділеній ділянці головного мозку. Магнітно-резонансна спектроскопія дозволяє кількісно визначити наявність основних мозкових метаболітів та відбити процеси розвитку мозку на рівні метаболічних та функціональних зв'язків [19].

Останнім часом висловлюється думка про можливість раннього прогнозування внутрішньокраніальних крововиливів у доношених новонароджених [22]. Так, розроблена система бального прогнозування розвитку внутрішньокраніальних крововиливів у доношених новонароджених. Автори [22] застосовували метод «послідовного аналізу А. Wald», який полягає у використанні послідовного критерію відношення ймовірності. Після проведення клініко-матема-

тичної прогностичної значущості факторів були виділені найбільш інформативні:

Критерії	ПК
Аборти	9,54
Загроза переривання вагітності	2,09
ХФПН	2,58
Гестози	1,24
Кольпіт	10,6
ГРВІ під час вагітності	8,75
Недоношеність	12,55
Асфіксія	8,75
Наявність соматичних захворювань у матері	2,04
Паління матері під час вагітності	4,77
Вік матері більше 30 років	3,52
Відсутність динаміки за шкалою Апгар ЗВУР	3,65
	4,14

Складаючи індивідуальний прогноз розвитку внутрішньочерепних крововиливів, значення прогностичних коефіцієнтів додавали, а отриману суму оцінювали так: якщо поріг досягав 13 балів, то з достовірністю 95 % можна передбачити розвиток внутрішньокраніальних крововиливів. Діти, котрі отримали 13 балів та вище, потребують уваги з моменту народження, а саме: потребують охоронного режиму, нагляду невролога, контрольного НСГ дослідження, лабораторного обстеження системи гемостазу [22].

Таким чином, розвиток внутрішньокраніальних геморагічних пошкоджень у новонароджених залишається актуальною проблемою сьогодення. Необхідно розглядати не тільки такі патогенетичні аспекти даної патології, як вплив внутрішньоутробної та інтранатальної гіпоксії плоду, механічної травми дитини під час пологів, а й такі, як запуск запрограмованого апоптозу після первинних пошкоджень, вплив перинатальних вірусних інфекцій, аномалій розвитку судин головного мозку. Рання діагностика та прогнозування за допомогою ультразвукового та доплерографічного обстеження мозку новонародженого, впровадження в практику нових методів нейровізуалізації — магнітно-резонансної томографії та магнітно-резонансної спектроскопії — дозволять якомога раніше діагностувати розвиток даної патології, правильно встановити діагноз і, головне, своєчасно розпочати необхідне лікування.

Список літератури

1. Бурцев Е.М., Дьяконова Е.Н. Классификация и топическая диагностика нарушений мозгового кровообращения у новорожденных детей. Общие вопросы неврологии и психиатрии 1997; 8: 4–7.
2. Евтушенко С.К., Шестова О.П. Внутрішньокраніальні крововиливи у новонароджених та їх наслідки. Педіатрія, акушерство та гінекологія 1999; 5: 47–50.

3. *Гойда, Мойсеєнко Р.О., Мартенюк В.О.* Оцінка сучасного стану та підходи до подальшого удосконалення медичної допомоги дітям з особливими потребами в Україні. Мат. V Міжнар. Укр.-Бровар. симпоз. К., 2001: 13–22.
4. *Тищенко В.А., Мавруполо Т.К., Тягло Ю.П.* Ультразвукові прояви синдрому ліквородинамічних порушень перинатального ураження центральної нервової системи. Педіатрія, акушерство та гінекологія 2003; 2: 24–26.
5. *Буракова В.А., Музыкантова В.С., Сидорова Г.А., Серебряный В.Л.* Клинико-морфологические параллели при внутрижелудочковых кровоизлияниях у недоношенных новорожденных детей. Педіатрія 1985; 9: 10–12.
6. *Белибзев Г.И., Мартынюк В.Ю.* Патогенетические аспекты и интенсивная терапия органических поражений головного мозга. Мат. V Міжнар. Укр.-Бровар. симпоз. К., 2001: 40–48.
7. *Жданович О.І.* До патогенезу порушень гемостазу у новонароджених. Лік. справа 2001; 2: 86–88.
8. *Яцык Г.В.* Вегетовисцеральные нарушения у новорожденных детей с перинатальным поражением мозга. Леч. врач 1998; 3: 45–48.
9. *Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф.* Перинатальные инфекции (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений): Практ. руководство. СПб.: Элби СПб., 2002: 352.
10. *Долгих Т.И., Гашина Е.А.* Клинико-лабораторные аспекты инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 2-го типа, у детей первого года жизни. Педіатрія 2003; 3: 14–18.
11. *Мищенко В.А., Козько В.М.* До питання класифікації герметичної інфекції у дітей. Сучасні інфекції 2002; 3: 99–102.
12. *Луб'яна С.С.* Профіль протизапальних цитокінів IL-1 β , TNF- α у системі мати-плід у жінок із вагінальними інфекціями. Одес. мед. журн. 2000; 6: 37–40.
13. *Боброва Н.О., Весніна Л.Є., Кайдишев І.П., Квак О.В., Шликова О.А., Рябенко В.В.* Регуляція активності мембрани та процесів апоптозу лімфоїдних клітин тканинними пептидами; Під. ред. І.П. Кайдишева. Полтава: Полімет, 2004: 216.
14. *Lmink M.D.* Programmed cell death in cerebral ischemia. Therapeutic implications. CNS Drugs 1995; 4: 1–6.
15. *Wyllie A.* Cell death: a new classification separating apoptosis from necrosis. Cell death in biology and pathology; Ed. by J. Bowen, Lockshin. London: Chapman f. Hall, 1981: 9–34.
16. *Gottlieb R.A.* Mitochondria: execution central. FEBS. 2000; 482, 1–2: 6–12.
17. *Tsujimoto Y., Shimizu S.* Bcl-2 family: life-or-death switch. FEBS. 2000; 466: 6–10.
18. *Nicholson D.W., Thornberry N.A.* Apoptosis. Life and death decisions. Science 2003; 299, 5604: 223–226.
19. *Лук'янова Л.М., Рогожин В.О., Кирилова Л.Г.* Сучасні досягнення перинатальної неврології в Україні. Перинатологія та педіатрія 2004; 2: 3–6.
20. *Цімейко О.А., Луговський А.Г., Лебедь В.В., Орлова М.Ю.* Первинні внутрішньомозкові крововиливи у дітей як результат вад розвитку судин головного мозку. Клініка, діагностика, нейрохірургічна тактика. Мат. V Міжнар. Укр.-Бровар. симпоз. К., 2001: 200–203.
21. *Шабалов Н.П.* Неонатологія; В 2 т. СПб.: Спец. лит-ра, 1997; Т. 1: 175–181.
22. *Траверсе Г.М., Калюжка О.О.* Клініко-математичне прогнозування розвитку внутрішньокраніальних крововиливів у доношених новонароджених, які народились без ознак асфіксії. Мат. II Конгресу неонатологів України. Харків, 2002: 22–24.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА РАЗВИТИЕ И РАННЮЮ ДИАГНОСТИКУ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ВНУТРИКРАНИАЛЬНЫХ ГЕМОРАГИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Е.А. Калюжка

Внутричерепные кровоизлияния являются одной из основных причин поражения центральной нервной системы у новорожденных. Причинами развития являются не только внутриутробная и интранатальная гипоксия плода, механическая травматизация ребенка во время родов, а также перинатальные вирусные инфекции, аномалии развития сосудов головного мозга. Ранняя диагностика и прогнозирование с помощью ультразвукового и доплерографического обследования мозга новорожденного, внедрение в практику новых методов нейровизуализации — магнитно-резонансной томографии и магнитно-резонансной спектроскопии — позволят раньше диагностировать развитие данной патологии, правильно устанавливать диагноз и, главное, своевременно начинать необходимое лечение.

Ключевые слова: *внутричерепные кровоизлияния, доношенные новорожденные, гипоксия, прогноз, нейросонография, перинатальная инфекция.*

MODERN VIEW ON DEVELOPMENT AND EARLY DIAGNOSTICS OF PERINATAL INTRACRANIAL HEMORRHAGIC BRAIN LESIONS IN NEWBORNS

Е.А. Kalujka

An intracranial hemorrhage is one of the main reasons for lesion of central nervous system of newborns. Those reasons include not only intrauterine and intranatal hypoxia of the fetus, mechanical trauma during labor, but also perinatal viral infections and congenital malformations of brain blood vessels. Early diagnostics and prognosis with ultrasound and doppler analysis of newborn's brain, implementation of new methods of neurovisualization (MRT and MRS) will help to early diagnose the development of this pathological condition, make a correct diagnosis and start adequate treatment in proper time.

Key words: *intracranial hemorrhages, timely born newborns, hypoxia, prognosis, neurosonography, perinatal infection.*

Поступила 22.05.05

ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИЙ ГОМЕОСТАЗ У ДІТЕЙ ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА ТИПУ АДАПТАЦІЙНИХ РЕАКЦІЙ

О.А. Цодікова, Ю.В. Нікітченко*

Харківська медична академія післядипломної освіти

**НДІ біології Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна*

З позицій системного аналізу забезпечення механізмів загальних неспецифічних адаптаційних реакцій організму дітей досліджено характеристики прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу. На прикладі дітей, які часто хворіють на респіраторні захворювання, продемонстровано різноспрямований характер захисно-приспосувальних реакцій при різних типах адаптації, що дозволяє обґрунтовано підходити до застосування антиоксидантів як головних та додаткових засобів терапії та реабілітації.

Ключові слова: гомеостаз, адаптаційні реакції, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист.

Загальні неспецифічні адаптаційні реакції (ЗНАР) організму і система ареаактивності сформовані в процесі еволюції у відповідь на вплив різноманітних за своєю природою зовнішніх подразників [1–8]. Характер цих реакцій полягає в мобілізації функціональних резервів організму, необхідних для підтримки гомеостазу [2, 4]. Завдяки включенню компенсаторно-приспосувальних процесів — фізіологічних реакцій термінового забезпечення — відбувається збереження гомеостазу на клітинному, організмовому та системному рівнях [1, 4]. Щодо молекулярних механізмів нейрогормональної регуляції компенсаторно-приспосувальних реакцій через безпосередній запуск стрес-реалізуючих систем, зокрема продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та активності системи антиоксидантного захисту (АОЗ), єдиного погляду на цей час немає [5, 6]. Відомо, що ПОЛ є нормальним фізіологічним процесом у всіх тканинах живих організмів, але на низькому рівні і в стаціонарному режимі із стабільною концентрацією радикалів, що сприяє підтриманню гомеостазу [1, 4, 6]. Але ж активність продуктів ПОЛ: вільних радикалів, гідроперекисів, органічних перекисів, епоксидів та ін. — при дії стресорного фактора потужної сили підвищується, пошкоджуючи структуру клітинних мембран та їх функцію [7]. Продукти ліпопероксидації шкідливо діють на білки, тіолові сполуки, дезоксирибонуклеїнову кислоту, нуклеофосфати, негативно впливаючи на життєдіяльність клітин і спричиняючи інактивацію деяких ферментів. З'ясування ролі активації ПОЛ

як первинного і вторинного медіатору стресорного пошкодження та вагомого ланцюга патогенезу стресу, визначення антиоксидантної функції як захисту від небезпеки стресорної ліпопероксидації актуалізують подальше вивчення механізмів про-/антиоксидантної рівноваги [4, 8]. Необхідність науково обґрунтованого підходу до індивідуальної корекції вільнорадикальних реакцій у дітей зі зниженою неспецифічною резистентністю, зокрема з урахуванням діапазону адаптаційних можливостей і реактивності, визначила напрям роботи і мету дослідження [5, 9, 10].

Мета даної роботи — вивчити закономірності прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у дітей залежно від типу адаптаційних реакцій та стану неспецифічної резистентності.

Матеріал і методи. В амбулаторно-поліклінічних умовах обстежено 179 дітей віком 3–11 років [середній вік — (5,7±0,2) року], які часто хворіють (ЧХД) на гострі респіраторні інфекції (ГРІ). Група порівняння — 90 дітей відповідного віку без соматичної патології з епізодичними ГРІ (ЕХД). Оцінку ЗНАР стресу, тренування, спокійної або підвищеної активації чи переактивації виконували за показниками лейкограми периферичної крові (тест Л.Х. Гаркаві та співав.) [11]. Рівень реактивності визначали за ознаками напруги (кількість лейкоцитів, паличкоядерних, еозинофілів та моноцитів). Ознаками напруги є зниження (менше 1,0 %) або підвищення (понад 6 %) рівня еозинофілів, зниження (менше 4 %) або підвищення (понад 7 %) рівня моноцитів, зни-

ження (менше $4,0 \cdot 10^9$) або підвищення (понад $8,0 \cdot 10^9$) кількості лейкоцитів [9].

Вимірювання вмісту гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) у сироватці крові проводили за методом Asakawa et al. [12]. Спектр поглинання забарвленого продукту реєстрували на двопробеному спектрофотометрі Specord UV VIS та вимірювали різницю екстинкцій при 535 і 520 нм. Вміст гідроперекисів ліпідів розраховували в еквівалентній кількості малонового діальдегіду (МДА), приймаючи коефіцієнт молярної екстинкції таким, що дорівнює $1,56 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Вміст ГПЛ виражали у нмоль МДА /мл сироватки.

Глутатіонпероксидазну активність (ГПА) визначали спектрофотометрично при 340 нм (як описано у [13]) у 50 мМ $\text{K}^+ \cdot \text{Na}^+$ -фосфатному буфері (рН=7,4), який містив 1 мМ ЕДТА, 0,1 мМ NADPH, 1 од. глутатіонредуктази дріжджів, 0,4 мМ перекису водню та 3 мМ Na азиду для інгібування каталази. Температура — 37 °С. Активність виражали в нмоль NADPH/хв·мл сироватки з урахуванням коефіцієнта молярної екстинкції $6,22 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

Антиокисну активність (АОА) сироватки крові визначали за її здатністю гальмувати накопичення ТБК-активних (тіобарбітурової кислоти) продуктів ПОЛ при інкубації суспензії жовточних ліпопротеїдів, як це описано у [8]. Спектр поглинання ТБК-активних продуктів записували на двопробеному спектрофотометрі Specord UV VIS, АОА виражали у % інгібування окиснення жовточних ліпопротеїдів.

Індекс про-/антиоксидантного балансу (ПАБ) розраховували за формулою

$$\text{ПАБ} = \frac{(\text{ГПА} : 1000) \times \text{АОА}}{\text{ГПЛ}}$$

Статистичне опрацювання одержаних результатів проводили методами варіаційної статистики. Для оцінки вірогідності різниці середніх значень показників застосовано односторонній критерій Стьюдента–Фішера.

Результати та їх обговорення. У 108 дітей основної групи виявлено поліморбідний стан у вигляді хронічної соматичної патології, у 69 — залишки явищ гострого респіраторного процесу, у 74 — ознаки хронічної інтоксикації, у 58 — прояви вегетативної дисфункції. Серед ЕХД поліморбідний стан, який вказував на функціональні розлади органів і систем, виявлено у 45 дітей.

При наявності залишків запального процесу у ЧХД найчастіше зустрічалися ЗНАР активації, тренування і стресу зі значною напруженістю, у періоді стійкої ремісії — ЗНАР тренування, спокійної та під-

вищеної активації з мінімальною напруженістю елементів крові (лейкоцитів, моноцитів, еозинофілів) і ШОЕ. У ЧХД з проявами лімфатико-гіпопластичного діатезу найчастішою ЗНАР була напружена реакція переактивації (переважно за рахунок моноцитів). У ЕХД, що мали високий рівень здоров'я і резистентності до ГРІ, найчастіше реєструвалися реакції спокійної та підвищеної активації без проявів напруження адаптаційних процесів. Отже, деякі ЕХД, які вважалися соматично здоровими, за оцінкою показників лейкограм були віднесені до груп з реакцією стрес і переактивація. Слід додати, що несуттєві ознаки напруження лейкоцитарної формули таких дітей і задовільне самопочуття свідчили про високий рівень реактивності їх організму.

Методом інтегральної оцінки стану про-/антиоксидантної рівноваги виявлено різноспрямований характер захисно-приспосувальних реакцій у дітей з різними типами ЗНАР і рівнем резистентності (таблиця).

Вміст ГПЛ у обстежених дітей коливався в межах від $(1,7 \pm 0,3)$ до $(7,5 \pm 0,4)$ нмоль МДА/мл. Залежно від типології ЗНАР максимальні показники активності ПОЛ мають діти з реакцією стресу і переактивації, мінімальні — з реакцією тренування (ЕХД). При міжгруповому аналізі вірогідно більший вміст ГПЛ ($p < 0,01$) у ЕХД встановлено при реакції стресу та переактивації.

За активністю антиоксидантного ферменту глутатіонпероксидази (ГПА), який є головним ферментом утилізації гідроперекисів ліпідів, досліджені групи теж розрізнялися. Вміст ГПА коливалася від $(252,0 \pm 10,2)$ до $(158,4 \pm 7,3)$ нмоль NADPH/хв·мл. Встановлено, що рівень ГПА визначається станом неспецифічної резистентності дітей (частотою епізодів ГРВІ), а саме: в ЕХД незалежно від типології ЗНАР виявлено вірогідно більший вміст ГПА, ніж у ЧХД ($p < 0,05$). Таким чином, рівень вмісту ГПА може опосередковано відображати рівень реактивності дітей.

Загальна АОА, яка відображає стан неферментативної антиоксидантної системи крові, коливалася від $(18,3 \pm 1,4)$ до $(54,7 \pm 1,5)$ %, що свідчить про широкий діапазон неспецифічних реакцій клітинного метаболізму. Найнижчі показники встановлено при реакції переактивації у ЧХД і стресу — у ЕХД, найбільші — при спокійній активації у ЕХД та підвищеній — у ЧХД.

Оптимальним критерієм інтегральної оцінки зсувів у внутрішньому середовищі організму у порівнянні з детальним аналізом його головних компонентів є реальне

Стан прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу залежно від рівня неспецифічної резистентності та типу адаптаційних реакцій

Тип реакції адаптації	Стан резистентності		ГПЛ, нмоль МДА/мл	ГПА, нмоль NADPH/хв·мл	АОА, %	ПАБ
Стрес	ЧХД	абс. ($M \pm m$)	10 5,6±0,1	10 159,8±3,3	10 45,3±1,4	10 1,30±0,01
	ЕХД	абс. ($M \pm m$)	10 7,5±0,4*	10 197,2±8,4*	10 18,3±1,4*	10 0,45±0,01*
Тренування	ЧХД	абс. ($M \pm m$)	10 3,5±0,5	10 188,3±11,7	10 44,9±1,5	10 2,9±0,2
	ЕХД	абс. ($M \pm m$)	10 1,7±0,3*	10 225,0±9,5*	10 45,3±1,2	10 5,8±0,3*
Спокійна активація	ЧХД	абс. ($M \pm m$)	10 3,0±0,1	10 163,4±7,2	10 47,0±1,1	10 2,5±0,2
	ЕХД	абс. ($M \pm m$)	10 3,5±0,2	10 171,6±11,6	10 54,4±0,7	10 2,6±0,2
Підвищена активація	ЧХД	абс. ($M \pm m$)	10 2,9±0,1	10 166,5±7,9	10 54,7±1,5	10 3,3±0,2
	ЕХД	абс. ($M \pm m$)	10 3,3±0,1	10 216,0±8,9*	10 39,3±0,9*	10 2,5±0,3
Переактивація	ЧХД	абс. ($M \pm m$)	10 6,1±0,1	10 158,4±7,3	10 27,6±0,7	10 0,77±0,02
	ЕХД	абс. ($M \pm m$)	10 5,1±0,1*	10 252,0±10,2*	10 39,3±0,6*	10 1,9±0,1*

Примітка. * $p < 0,05$ при порівнянні показників у ЕХД і ЧХД.

співвідношення про-/антиоксидантних факторів, динаміка і спрямованість змін рівноваги [7]. Так, індексні характеристики окисного гомеостазу надають можливість в умовах патологічного процесу оцінювати тяжкість перебігу захворювання і прогнозувати подальший розвиток ускладнень, ефективність лікувальних і профілактичних заходів [14].

Зсуви гомеостатичної рівноваги в бік прооксидантних процесів встановлено при ЗНАР стресу та переактивації — на це вказують величини обчисленого ПАБ. Найнижчі показники ПАБ виявлені у ЕХД при стресі (0,45±0,01) та у ЧХД при переактивації (0,77±0,02). Зниження у даного контингенту АОА на тлі референтних значень ГПА і достатньо потужних процесів пероксидації свідчить про посилені резервні витрати запасів антиоксидантного захисту, зниження адаптаційно-резервних можливостей і обґрунтовує потребу в терміновій корекції антиоксидантними препаратами. У ЧХД із ЗНАР стресу та у ЕХД — з переак-

тивацією процеси пероксидації також були посилені, але ж достатньо високі показники АОА на тлі референтних значень ГПА вплинули на величини ПАБ: (1,30±0,01) — у ЧХД при стресі та (1,9±0,1) — у ЕХД при переактивації. Цей факт вказує на більш-менш збалансованість про-/антиоксидантних факторів та більш поширені резервні можливості компенсаторно-приспосувальних реакцій у даного контингенту.

Помірні зсуви співвідношення про-/антиоксидантного балансу в бік системи АОЗ виявлено у ЕХД при реакції тренування. У цього контингенту зареєстровано найвищий показник ПАБ (5,8±0,3), одержаний за рахунок низьких показників продуктів ПОЛ та високої активності антиоксидантних ферментів. Пояснити цей факт можна викиданням у сироватку крові великої кількості речовин (наприклад, біогенних амінів і глюкокортикоїдів) з антиоксидантною активністю, що і зумовлює розвиток попередньої акції зміщення окисної рівноваги у бік АОЗ. Така реакція, з одного боку, може мати захис-

но-приспосувальний характер, з іншого — її можна розглядати як компоненту стрес-реалізуючої системи за механізмом негативного зворотного зв'язку у відповідь на окисне зрушення, що намічається в тканинах [4, 7]. В будь-якому разі існує значна напруженість адаптаційних процесів у підтриманні гомеостазу у цього контингенту. Ми погоджуємося з думкою авторів [11] про напруження механізмів адаптації у дітей при реакції тренування і вважаємо доцільним проведення додаткового дослідження ендокринного та вегетативного гомеостазу у цього контингенту.

Для дітей із реакцією спокійної та підвищеної активації (основна та контрольна група) була характерна рівновага поміж про- та антиокиснювальних процесів — середні величини ІПАБ коливалися від $(2,5 \pm 0,2)$ до $(3,3 \pm 0,2)$, що вказує на фізіологію біохімічних процесів на клітинному, системному та організмовому рівнях.

Висновки

1. Головні показники стану про-/антиоксидантного балансу дітей з різними типами загальних неспецифічних адаптаційних реакцій і рівнем резистентності відображають різноспрямований характер захисно-приспосувальних реакцій.

2. У дітей, що часто хворіють, відбувається зниження адаптаційно-резервних можливостей, що підтверджується часто-

тою поліморбідних станів, патофізіологічних типів загальних неспецифічних адаптаційних реакцій: стресу і переактивації — та зміщенням гомеостатичної рівноваги в бік прооксидантних процесів.

3. Інтегральна оцінка зсувів співвідношення про-/антиоксидантних факторів за індексом про-/антиоксидантного балансу значно доповнює діагностику ранніх порушень здоров'я у дітей і дозволяє визначити за типами адаптаційних реакцій контингент ризику напруження регуляторних систем (діти, що епізодично хворіють, при реакції тренування).

4. Запропонований критерій оцінки про-/антиоксидантного гомеостазу (індекс про-/антиоксидантного балансу) за попереднім визначенням типу загальних неспецифічних адаптаційних реакцій дозволяє обґрунтовано підходити до застосування антиоксидантів як основних та додаткових засобів терапії та реабілітації (при реакції стресу і переактивації). Це дозволяє оптимізувати поліклінічний моніторинг диспансерних хворих і дітей груп ризику.

Слід вважати перспективним продовження комплексного дослідження про-/антиоксидантного гомеостазу у взаємозв'язку з особливостями вегетативного забезпечення дітей, характеристиками клітинного і гуморального ланцюга імунітету, а також при урахуванні конституційно-біологічних та функціонально-морфологічних факторів.

Список літератури

1. *Бажан К.В.* Природні фізичні чинники в лікуванні пацієнтів, що зазнали впливу екстремальних факторів. Полтава, 1998. 208 с.
2. *Ніщета І.В.* Практичне значення та застосування тесту визначення загальних адаптаційних реакцій організму. Тез. V наук.-практ. конференції з міжнар. участю «Рання медична реабілітація: здобутки, проблеми, перспективи». Ужгород, 2004. Дод. до журн. «Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія». 2004; 3: 245–246.
3. *Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А.* Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов н/Д., 1990. 222 с.
4. *Барабой В.А., Сутковой Д.А.* Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии; Под общ. ред. Ю.А. Зозули. К.: Наукова думка, 1997. 420 с.
5. *Барабой В.А., Чурадзе Т.А., Цулукидзе М.Б., Папава М.А.* Состояние оксидантной и антиоксидантной систем и лазерно-терапевтическая коррекция его сдвигов при рецидивирующем обструктивном бронхите у детей. Педиатрия 2001; 5: 15–19.
6. *Стежка В.А.* Функциональное состояние системы свободнорадикального окисления как патогенетически обоснованный критерий гигиенической оценки воздействия на организм факторов производственной и окружающей среды. Доклад та здоров'я 1999; 1: 2–9.
7. *Барабой В.А., Брехман И.И., Голотин В.Г., Кудряшов Ю.Б.* Перекисное окисление и стресс. СПб.: Наука, 1992. 148 с.
8. *Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. и др.* Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротейдов. Лаб. дело 1988; 5: 59–62.
9. *Костенко І.Ф.* Особливості імунної реактивності та ліпоперекисного гомеостазу у дітей, які часто хворіють, в періоді клінічного благополуччя. Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: Зб. наук. праць. К.—Луганськ, 2000; 4: 275–279.
10. *Починок Т.В., Омельченко Л.І., Ануховська Л.І. та ін.* Окремі показники обміну ліпідів та кальцію у дітей II групи здоров'я з інфекційним синдромом молодшого шкільного віку мешканців м. Києва. Перинатологія та педіатрія 2000; 2: 28–30.

11. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Сигнальные показатели антистрессорных адаптационных реакций и стресса у детей. Педиатрия 1996; 5: 107–109.
12. Asakawa T., Matsushita S. Coloring condition of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides. Lipids 1980; 15, 3: 137–140.
13. Ланкин В.Э., Гуревич С.М. Ингибирование перекисления липидов и детоксикация липоперекисей защитными ферментными системами (супероксиддисмутаза, глутатион-пероксидаза и глутатион-редуктаза) при экспериментальном злокачественном росте. Докл. АН СССР 1976; 226, 3: 705–708.
14. Горбенко В.Н., Никитченко Ю.В., Литвинов О.В., Дзюба В.Н. Прооксидантно-антиоксидантный баланс крови больных раком щитовидной железы до и после хирургического и лучевого лечения. Медицина сегодня и завтра 2003; 2: 88–92.

ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ ГОМЕОСТАЗ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И ТИПА АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ

О.А. Цодикова, Ю.В. Никитченко

С позиций системного анализа обеспечения механизмов общих неспецифических адаптационных реакций у детей исследованы характеристики про-/антиоксидантного гомеостаза. На примере детей, которые часто болеют респираторными заболеваниями, продемонстрирован разнонаправленный характер защитно-приспособительных реакций при разных типах адаптации, что позволяет обоснованно подходить к применению антиоксидантов в качестве основных и вспомогательных методов терапии и реабилитации.

Ключевые слова: гомеостаз, адаптационные реакции, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита.

PROOXIDANT-ANTIOXIDANT HOMEOSTASIS AT CHILDREN DEPENDING ON THE RESISTANCE LEVEL AND ADAPTATION REACTIONS TYPE

O.A. Tsodikova, Yu.V. Nikitchenko

According to systemic analysis of providing of general non-specific adaptation reactions mechanisms in children's organism the pro-oxidant — antioxidant homeostasis feature have been examined. Children who are often ill with respiratory diseases were described as an example of multi-aspect protective adaptation reactions at various types of adaptation that allows to realize the well-grounded approach to antioxidant application as principal and additional therapeutic and rehabilitation measures.

Key words: homeostasis, adaptation reactions, lipid peroxidation, antioxidant protection.

Поступила 30.05.05

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЛИВОСТЕЙ ФОРМУВАННЯ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ДІТЕЙ ХАРКІВСЬКОГО ТА КИЇВСЬКОГО РЕГІОНІВ УКРАЇНИ

Т.В. Фролова

Харківський державний медичний університет

З метою вивчення особливостей формування фізичного розвитку дітей, які проживають в східному та центральному регіонах України, обстежено 3188 дітей віком від 9 до 17 років, з них 1530 проживають у Харківському регіоні та 1658 — у Київському. Встановлено, що рівень фізичного розвитку дітей пре- та пубертатного віку, які проживають у центральному (Київському) та східному (Харківському) регіонах, суттєво не розрізняється. Проте динаміка приросту досліджених антропометричних показників має двофазний характер з максимальними періодами збільшення показників та наявністю плато у дітей та підлітків, які проживають у Харківському регіоні. У дітей та підлітків Київського регіону дані процеси мають поступовий характер. Встановлені особливості фізичного розвитку дітей, які мешкають в Харківському регіоні, потребують підвищеної уваги лікарів-педіатрів з обов'язковим ретельним дослідженням статевого розвитку та структурно-функціонального стану кісткової тканини.

Ключові слова: *фізичний розвиток, діти пре- та пубертатного віку, екологія, адаптаційні можливості.*

З кінця 80-х років ХХ століття в літературі все частіше стали з'являтися повідомлення про сповільнення темпів прискореного раніше фізичного розвитку дітей (акселерації) і навіть набування інтенсивності процесів децелерації.

Характерною особливістю розвитку дітей у наш час стає так званий «трофологічний синдром», який виявляється дисгармонійним фізичним розвитком, зниженням функціональних резервів організму та затримкою статевого розвитку [1–5]. Дані явища можуть бути розцінені як завершення процесу прискореного зросту та розвитку дітей наприкінці ХХ сторіччя та поступовою зміною процесів акселерації ретардацією [4, 6, 7].

На гармонійність фізичного розвитку в першу чергу впливають повноцінність харчування, екологічні умови навколишнього середовища, рівень фізичної активності та загальний стан здоров'я дитини. Різні регіони України суттєво розрізняються за екологічними, соціально-економічними та іншими факторами, які мають пряме відбиття на рівні фізичного розвитку та стані організму дитини в цілому. Анатомо-фізіологічні особливості організму дітей зумовлюють підвищену чутливість органів та систем до дії шкідливих факторів, що впливає на формування багатьох соматичних захворювань, в тому числі й хронічної патології. У зв'язку з цим вивчення закономірностей фізичного

розвитку дітей, які проживають в різних регіонах України, є, безумовно, актуальним і потребує уваги лікарів-педіатрів, основним напрямком роботи яких має бути забезпечення профілактики порушень розвитку організму та формування хронічної патології. Дотепер масові лонгітудинальні дослідження в нашій країні не проводились, але доцільність їх не викликає сумніву.

Метою нашої роботи було вивчення особливостей формування рівня фізичного розвитку дітей пре- та пубертатного віку Харківського та Київського регіонів.

Матеріал і методи. Вивчення особливостей фізичного розвитку проведено у 1530 дітей (640 хлопчиків, 890 дівчат) 9–17 років, які проживають у Харківському регіоні. Оцінку рівня фізичного розвитку проводили шляхом антропометричних вимірювань. Зріст вимірювали з використанням зростоміра, масу тіла — за допомогою вагів.

Порівняльну характеристику закономірностей формування рівня фізичного розвитку дітей Харківського регіону проводили з показниками 1658 одноліток (661 хлопчик, 997 дівчат) Київського регіону. Обстеження дітей пре- та пубертатного віку, які проживають у Київському регіоні, проводилися співробітниками відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології АМН України під керівництвом д-ра мед. наук професора В.В. Поворознюка [1, 2, 4].

Результати та їх обговорення. Показники зросту та маси тіла у обстежених дітей Харківського та Київського регіонів наведені в таблиці.

У хлопчиків, які проживають в Харківському регіоні, спостерігаються дві фази максимального вірогідного збільшення показника зросту: при переході з 11 до 12 ро-

Показники фізичного розвитку дітей Харківського та Київського регіонів

Вік, роки	Місто проживання	Хлопчики			Дівчата		
		кількість	зріст, см	маса, кг	кількість	зріст, см	маса, кг
9	Харків	31	140,0±1,8	31,2±1,9	36	136,0±2,1	37,1±3,2
	Київ	33	138,0±1,9	30,7±4,5	40	140,0±2,5	29,4±5,2
10	Харків	76	141,0±2,0	34,1±2,2	77	145,0±0,3	36,9±5,2
	Київ	74	142,0±2,1	35,6±5,6	83	142,0±3,7	33,5±4,6
11	Харків	107	145,0±3,1	37,2±2,3	125	148,0±1,2	37,6±4,7
	Київ	118	147,0±3,2	37,0±4,1	140	147,0±2,4	37,6±2,7
12	Харків	112	156,0±2,6	42,2±1,5	143	155,0±2,2	42,1±3,1
	Київ	118	152,0±2,7	41,1±3,1	165	153,0±4,2	42,1±3,8
13	Харків	103	158,0±2,4	44,8±2,1	160	161,0±3,2	47,2±1,6
	Київ	97	159,0±2,7	47,1±3,5	182	158,0±3,7	46,2±1,7
14	Харків	98	167,0±3,4	55,8±1,9	152	162,0±1,2	50,3±2,8
	Київ	103	166,0±2,8	53,0±1,5	171	161,0±4,7	50,2±3,6
15	Харків	60	169,0±0,9	65,2±2,3	114	162,0±2,1	52,8±6,2
	Київ	68	172,0±2,1	55,9±4,1	128	163,0±4,1	52,3±1,7
16	Харків	34	175,0±1,6	66,2±1,8	55	162,0±1,2	55,6±3,6
	Київ	35	175,0±2,4	63,6±3,7	57	164,0±1,6	54,7±2,7
17	Харків	19	176,0±2,3	67,6±2,3	28	168,0±1,8	55,4±1,8
	Київ	15	171,0±4,4	59,7±3,7	31	164,0±2,3	57,8±2,1

При порівнянні показників зросту та маси тіла дітей різних вікових груп, які мешкають в Харківському та Київському [1, 2, 4] регіонах, встановлено вірогідне збільшення зросту 12-річних [(1,560±0,026) проти (1,520±0,027) м; $p<0,001$] та підвищення маси тіла 15-річних хлопчиків Харківського регіону [(65,2±2,3) проти (55,9±4,1) кг; $p<0,05$]. В інших вікових групах суттєвих вірогідних відмінностей не виявлено.

У дівчаток, які проживають у Харківському регіоні, відмічалось вірогідне зниження зросту в 9-річному віці [(1,360±0,021) проти (1,400±0,025) м; $p<0,05$] та збільшення — у 17-річному віці [(1,680±0,018) проти (1,640±0,023) м; $p<0,05$]; збільшення маси тіла в 9-річному віці [(37,1±3,2) проти (29,4±5,2) кг; $p<0,05$]. В дівчаток інших вікових груп суттєвих вірогідних змін показників зросту та маси встановлено не було.

При вивченні динаміки приросту показників зросту та маси дітей та підлітків, які проживають у Харківському та Київському регіонах, були встановлені такі суттєві відмінності (рис. 1, 2).

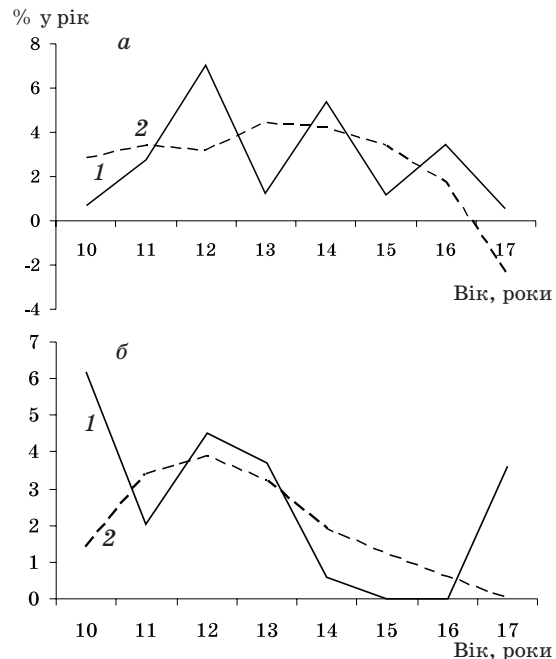


Рис. 1. Динаміка збільшення показника зросту хлопчиків (а) та дівчат (б) залежно від місця проживання: 1 — жителі Харкова; 2 — жителі Києва

ків — на 7,1 % та при переході з 13 до 14 років — на 5,4 %. В пубертатному віці (16 років) у хлопців Харківського регіону відмічається збільшення цього показника приблизно на 3,7 %.

Динаміка збільшення показника зросту хлопчиків, які мешкають в Київському регіоні, відрізняється поступовим характером, виключаючи фазність процесу на відміну від показника хлопчиків Харківського регіону. При порівнянні показників зросту та маси тіла хлопців різних вікових груп встановлено, що у 17-річних жителів Києва встановлені більш низькі показники фізичного розвитку, як по показнику зросту, так і по показнику маси тіла, ніж у харків'ян. На час обстеження цю вікову групу склали хлопчики, які народилися в 1987 році, що, вірогідно, обумовлено найбільш несприятливими екологічними умовами Київського регіону, які спостерігалися під час народження хлопчиків.

На рис. 1б подана динаміка збільшення показника зросту дівчат залежно від місця проживання.

Збільшення показника зросту у дівчат Київського регіону йде поступово з максимальним приростом показника з 11 до 13 років в середньому на 8,7 %. У жительок Харківського регіону максимальне збільшення показника зросту також спостерігається у періоді з 11 до 13 років та становить приблизно 10,5 %. Проте, у дівчат Харківського регіону на відміну від дівчат Київського регіону відмічається ще одна фаза збільшення показника зросту при переході з 9 до 10 років (збільшення показника на 6,2 %).

Збільшення показника маси тіла у хлопчиків обох регіонів мають однаково двофазний характер, але розрізняються за максимальними періодами накопичення маси. Так, у хлопчиків Харківського регіону максимальний приріст показника маси тіла спостерігається при переході з 11 до 12 років (12 %) та при переході з 13 до 14 років (19,7 %). Максимальний приріст маси тіла у хлопчиків Київського регіону приходить на віковий період з 13 до 16 років.

Динаміка приросту маси тіла хлопчиків залежно від міста проживання подана на рис. 2а.

У дівчат Харківського регіону максимальне збільшення показника маси тіла спостерігається в періоді з 12 до 14 років та становить 25,2 %. Збільшення показника маси тіла у дівчат Київського регіону йде поступово, найбільш значне збільшення цього показника спостерігається у препубертатному періоді, тобто з 9 до 12 років, та становить 30,2 %.

На рис. 2б наведена динаміка приросту показника маси тіла дівчат залежно від місця проживання.

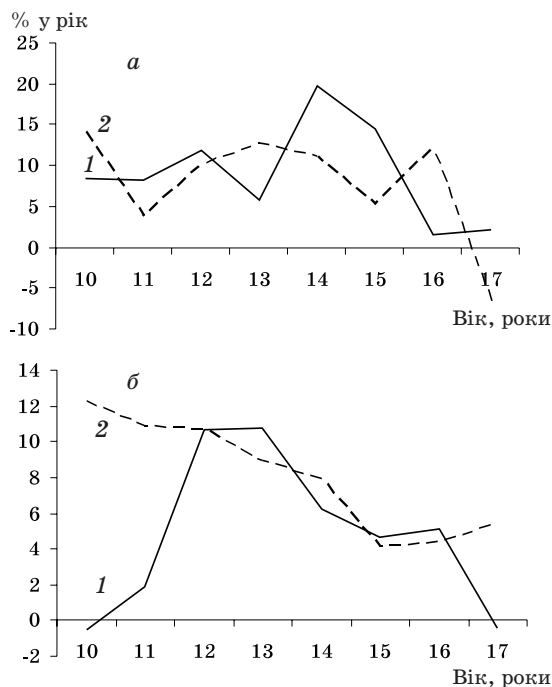


Рис. 2. Динаміка приросту показника маси тіла хлопчиків (а) та дівчат (б) залежно від місця проживання: 1 – жителі Харкова; 2 – жителі Києва

Таким чином, рівень фізичного розвитку дітей пре- та пубертатного віку Харківського регіону суттєво не відрізняється від показників дитячої популяції Київського регіону України. В дітей та підлітків Харківського регіону динаміка приросту досліджених антропометричних показників має двофазний характер з максимальними періодами збільшення показників зросту та маси. Відмічається також характерне нульове плато, тобто відсутність збільшення показника зросту у дівчат в 15 та 16 років, які проживають в Харківському регіоні. Різке коливання динаміки збільшення рівня фізичного розвитку дитини несприятливо впливає на становлення адаптаційно-компенсаторних механізмів, що призводить до перенапруження захисних можливостей дитячого організму та може стати причиною розвитку патологічних станів у майбутньому [6, 8].

Висновки

1. Рівень фізичного розвитку дітей пре- та пубертатного віку, які проживають у центральному (Київському) та східному (Харківському) регіонах України, суттєво не розрізняється.

2. Динаміка приросту досліджених антропометричних показників має двофазний характер з максимальними періодами збільшення показників та наявністю плато у дітей та підлітків, які проживають у Харківському регіоні, на відміну від дітей та підлітків Київського регіону, в якому ці процеси мають поступовий характер.

3. Значне коливання динаміки збільшення показників фізичного розвитку дітей Харківського регіону несприятливо впливає на становлення адаптаційно-компенса-

торних механізмів, що призводить до перенапруження захисних можливостей організму та може стати причиною розвитку патологічних станів.

4. Встановлені особливості фізичного розвитку дітей, які мешкають в Харківському регіоні, потребують підвищеної уваги лікарів-педіатрів саме в ці вікові періоди та обумовлюють ретельне дослідження фізичного розвитку дитини з обов'язковим урахуванням структурно-функціонального стану кісткової тканини та статевого розвитку дитини.

Список літератури

1. Поворознюк В.В., Віленський А.Б., Григор'єва Н.В. Фізичний розвиток, стан фактичного харчування та структурно-функціональний стан кісткової тканини в дітей та підлітків України. Проблеми остеології 2002; 5 (1): 4–11.
2. Поворознюк В.В., Орлик Т.В., Клочко Э.Д. Сравнительная оценка полового и физического развития, структурно-функционального состояния костной ткани у девочек в период полового развития центральных и южных регионов Украины. Проблеми остеології 2000; 2 (2): 42–47.
3. Баранов А.А., Щеплягина Л.А. Фундаментальные и прикладные исследования по проблемам роста и развития детей и подростков. Рос. педиатр. журн. 2000; 5: 5–7.
4. Поворознюк В.В., Віленський А.Б., Григор'єва Н.В. Остеопенічний синдром у дітей та підлітків: фактори ризику, діагностика, профілактика: Метод. посібник. К., 2001: 22–26.
5. Kemper H. Skeletal development during childhood and adolescence and the effects of physical activity. *Pediatr. Exerc. Scien.* 2000; 12: 198–216.
6. Аболенская А.В., Маткивский Р.А., Разживина Г.Н., Усанова Е.П. Адаптированность детского организма как эталон «величины» его здоровья. *Педиатрия* 1996; 3: 107–108.
7. Выхристюк О.Ф., Самсыгина Г.А. Проблемы хронической патологии в детском возрасте и демографическая ситуация. *Леч. врач* 1998; 4: 13–18.
8. Демин В.Ф., Ключников С.О., Покиджина Г.Н. Значение неблагоприятных экологических факторов в формировании детской патологии. *Педиатрия* 1995; 3: 95–101.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЕННОСТЕЙ ФОРМИРОВАНИЯ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ХАРЬКОВСКОГО И КИЕВСКОГО РЕГИОНОВ УКРАИНЫ

Т.В. Фролова

В целях изучения особенностей формирования физического развития детей, которые проживают в восточном и центральном регионах Украины, обследовано 3188 детей в возрасте от 9 до 17 лет, из них 1530 проживают в Харьковском регионе и 1658 — в Киевском. Установлено, что уровень физического развития детей пре- и пубертатного возраста, которые проживают в центральном (Киевском) и восточном (Харьковском) регионах, существенно не различается. Однако динамика прироста исследуемых антропометрических показателей имеет двухфазный характер с максимальными периодами увеличения показателей и наличием плато у детей и подростков, которые проживают в Харьковском регионе. У детей и подростков Киевского региона данные процессы имеют постепенный характер. Установленные особенности физического развития детей, которые проживают в Харьковском регионе, требуют повышенного внимания врачей-педиатров с обязательным тщательным обследованием полового развития и структурно-функционального состояния костной ткани.

Ключевые слова: физическое развитие, дети пре- и пубертатного возраста, экология, адаптационные возможности.

COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF PECULIARITIES OF PHYSICAL DEVELOPMENT FORMATION IN CHILDREN OF THE KHARKOV AND KIEV REGIONS OF UKRAINE

T.V. Frolova

In order to features of physical development formation of children who live in the eastern and central regions of Ukraine, 3188 children were inspected at the age from 9 to 17 years, 1530 of them live in the Kharkov region and 1658 in the Kiev one. It is revealed, that the level of physical development of children of pre- and puberty age, who live in the central (Kiev) and eastern (Kharkov) regions, does not differ substantially. However, the dynamics of the increase of the studied anthropometrical indices is of diphasic character with the maximal periods of the increase of the indices and presence of a plateau in children and teenagers who live in the Kharkov region unlike the children from the Kiev region, where these processes are a gradual character. The found features of physical development of children who live in the Kharkov region require higher attention of doctors-pediatricians with an obligatory careful examination of sexual development and structural-functional state of the bone tissue.

Key words: physical development, children of pre- and puberty age, adaptation opportunity.

Поступила 12.04.05

ХІРУРГІЯ

ШЛЯХИ ПОКРАЩАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ЕТАПНОГО ЛІКУВАННЯ КОЛОРЕКТАЛЬНИХ АНОМАЛІЙ У ДІТЕЙ

*Ю.В. Пащенко, В.Б. Давиденко, Ю.В. Басилайшвілі, С.Ю. Штикер**Харківський державний медичний університет*

Подано досвід лікування 23 дітей з декомпенсованим перебігом хвороби Гіршпрунга і 16 дітей з високою атрезією ануса і прямої кишки, у яких як перший етап лікування були накладені превентивні стоми. Показано еволюцію стомійних ускладнень, необхідність реабілітації на етапах функціонування нориці. Показано ефективність впливу озону в ході передопераційної підготовки і субопераційної санації при виконанні реконструктивних втручань. Описано методики хірургічної корекції, що сприяють оптимізації результатів лікування складних колоректальних вад.

Ключові слова: хвороба Гіршпрунга, високі аноректальні атрезії, стомійні ускладнення, озон, оперативна корекція.

Незважаючи на успіхи, досягнуті в лікуванні хворих з колоректальними аномаліями, відсоток незадовільної оцінки віддалених наслідків оперативної корекції залишається досить високим. При цьому часто спостерігається розвиток вторинних уражень аноректальної ділянки, а також навколишніх органів і тканин. Позитивний результат оперативного лікування даних хворих залежить від багатьох факторів і визначається в першу чергу правильною діагностикою вади, використанням адекватної тактики і техніки операції, раціональною передопераційною підготовкою, профілактичними заходами, спрямованими на зменшення частоти ускладнень, і подальшою реабілітаційною терапією [1, 2].

При хірургічному лікуванні декомпенсованих форм хвороби Гіршпрунга (ХГ) і високої атрезії прямої кишки та анального проходу більшість авторів віддає перевагу багатоетапній корекції, що припускає накладення колостоми в періоді новонародженості. Сама по собі стома може бути причиною післяопераційних ускладнень, що вимагають серйозних реабілітаційних заходів. Недостатньо уваги приділяється питанням профілактики морфофункціональних порушень, що розвиваються у відклучених відділах товстої кишки [3–5].

Радикальне оперативне лікування дітей з ХГ може стати причиною ряду ускладнень, зумовлених гнійно-септичними процесами, склерозом підслизового шару, а також особливостями кровопостачання низхідної кишки. Низведення кишкового трансплантата на промежину вимагає руйнування природних

судинних колатералей, формування кінцевого типу кровопостачання. При цьому навіть рефлекторна зміна кровотоку може призвести до гіпоксії кишкової стінки і включення пускових механізмів реперфузійного синдрому. Найбільш крайньою ситуацією цих змін може стати вторинний тромбоз і загибель трансплантата, помірною — його переживання. В цих умовах доставка антибактеріальних й інших лікувальних препаратів у зону конфлікту різко порушується.

У ході основного етапу корекції високі аноректальні атрезії виконання складних комбінованих за доступом і поліпозиційних сакро-черевно-промежинних операцій, проведення дуже умовне стерильних трансплантатів через замкнутий простір знову сформованого каналу в центрі м'язового комплексу сприяють виникненню таких серйозних ускладнень, як нагноєння по ходу ранового каналу, розбіжність швів, некроз низхідної кишки з подальшим рубцевим переродженням навколишніх тканин. Це перешкоджає адекватному загоєнню і погіршує функціональні результати лікування [1, 2, 6].

Метою даної роботи є вивчення можливостей підвищення якості лікування дітей з колоректальними вадами на етапах хірургічної реабілітації.

Матеріал і методи. Проаналізовано результати лікування 23 дітей із ХГ та 16 дітей з високими формами атрезії ануса і прямої кишки (АА і ПК), у яких як перший етап лікування були накладені тимчасові стоми.

При ХГ перевагу віддавали термінальній колостомі (висхідна кишка використа-

на в 3 випадках, поперечно-ободова — у 5, сигмоподібна — у 5). В 7 спостереженнях накладали петльову асцендостому, у 2 — розділову. В 1 випадку при тотальній формі використана ілеостома. У 5 дітей колостома накладена в періоді новонародженості.

Всім дітям з АА і ПК в перші дні життя була накладена колостома (розділова — 7, петльова — 9). Для розділової стоми в 5 спостереженнях використовували поперечно-ободову кишку, в 2 — сигмоподібну, в інших випадках перевагу віддавали петльовій сигмостомі.

Проводилося стандартне обстеження з фіксацією ранніх, пізніх і загальних ускладнень, визначенням показників гомеостазу. Вид вади і морфофункціональний стан різних відділів кишки, архітектоніка м'язів тазового дна і замикального апарату, а також характер патологічного співустя з сечовидільною чи статевою системою уточнювалися за допомогою комп'ютерної томографії, іригографії, колостографії, УЗД, визначення біоелектричної активності, ендоскопічного дослідження з біопсією кишкової стінки.

Застосування для субопераційної антисептики складних за вмістом розчинів не виправдане або клінічно, або економічно. Крім того, гіперосмолярність використовуваних розчинів сама по собі може спричинювати ушкоджуючу дію на тканини. Вимоги до антисептику повинні пред'являтися як до будь-якого видаткового матеріалу — простота одержання, дешевина і приступність, а також можливість його тривалого використання без погрози розвитку резистентності мікрофлори. Ефективним антисептичним засобом є озон — окислювач, який не тільки володіє бактерицидними властивостями, але й благотворно впливає на тканини в умовах судинних і метаболічних розладів, гіпоксії, що прогресує [7, 8].

Одним з етапів досліджень було визначення діапазону бактерицидних концентрацій озону *in vitro*. Для цього використовували такі методи дослідження, як йодометричний — для визначення концентрації озону в розчині; бактеріологічний — для визначення характеру патогенної мікрофлори та її чутливості до того чи іншого виду антисептичного розчину.

Результати та їх обговорення. У процесі динамічного спостереження за дітьми з накладеною колостомою були виявлені ускладнення, що так чи інакше впливають на послідовність подальших реабілітаційних заходів і терміни проведення реконструктивно-пластичних операцій по корекції основної вади.

Накладення стоми в ургентній ситуації завжди спричинює ризик розвитку різних ускладнень. Так, у результаті стомування на початкових етапах функціонування пориці зареєстровано такі ранні ускладнення: парастомальне нагноєння (4), парастомічна евентрація (3), кровотечі (3), ретракція (1).

Накладення петльової чи термінальної стоми з позицій сучасних поглядів вимагає серединної лапаротомії, що дозволяє адекватно візуалізувати ділянку кишки, найбільш придатну для стомування, вибрати оптимальне місце і розмір фенестрації черевної стінки. Це дозволяє значно знизити кількість ускладнень, пов'язаних з технічними погрішностями колостомування, порушенням кровопостачання виведеної ділянки, парастомальної евентрації і т. д. Ми цілком відмовилися від використання поперечних розрізів у дітей, яким передбачається накладення зазначених типів колостом. Ризик евентрації при скрупульозному ушиванні черевної стінки на тлі сучасних можливостей корекції порушень гомеостазу і декомпресивних заходів дуже перебільшений. Крім того, необхідність повторних реконструктивно-пластичних операцій у нижньому поверсі черевної порожнини і зоні малого таза виключають можливість повторного використання поперечних розрізів. Застосування невеликого поперечного доступу використовуємо тільки для розділової колостомі.

При ХГ і АА і ПК найчастіше приходиться стикатися з явищами дилатації та гіпертрофії кишки, що призводить, діаметр яких не відповідає віковій нормі розрізу, необхідного для стомування. Для цього ми з успіхом користуємося методикою подовженої плікації термінального відділу виведеної кишки протягом 2–3 см (у залежності від товщини черевної стінки) із введенням у провіт трубки для декомпресії. У ранньому післяопераційному періоді призначаємо магнітотерапію і електростимуляцію на тлі введення убретиду, що в поєднанні з регулярними інстиляціями розчину діоксидину з фурациліном дозволяє нормалізувати евакуаторну функцію колостоми, купірувати явища престомичного коліту (характерного для ХГ) і уникнути парастомічного нагноєння.

Найбільші труднощі в забезпеченні нормального функціонування стоми, яку накладено в періоді новонародженості, виникають в подальшому, коли швидкі темпи росту й активні зміни взаємозв'язку шарів черевної стінки сприяли виникненню диспропорційних пізніх ускладнень, таких як стеноз (8), евагінація (8), парастомічна грижа (1), перистомальна грижа (1). З інших пізніх уск-

ладнень виражений дерматит відмічений у 8 дітей, метаплазія слизуатої — у 5, престомичний ілеїт і коліт — у 3. Можливість розвитку сепсису, інфікування сечових шляхів через норицю (у дітей з АА і ПК), мацерацію шкіри та колонізацію її природними симбіонтами кишечника і патологічних штабів бактерій є потенційним джерелом інфекційних ускладнень післяопераційного періоду. Ці діти вимагають постійного диспансерного спостереження. Крім того, в програму реабілітації стомованих хворих обов'язково додаємо заходи щодо профілактики розвитку синдрому довгостроково відкритої кишки (періодична електростимуляція з прозерину, санаційні промивання).

Ефективність передопераційної підготовки та інтраопераційної санації просвіту товстої кишки і черевної порожнини оцінювали по термінах купірування анемії та гіподиспротеїнемії, ефективності механічного очищення товстої кишки, тяжкості перебігу, тривалості післяопераційного періоду, наявності післяопераційних гнійно-септичних ускладнень.

У 20 дітей на етапі підготовки кишечника до радикальної операції місцево використовували озонорозчинну газову суміш. Кишкові інсуфляції спричинювали протизапальну і дезінфікуючу дію з подальшим відновленням мікробної рівноваги в кишечнику. Крім того, швидке всмоктування газової суміші має сприятливий резорбтивний ефект. За 2 год до проведення процедури ставили очищувальну клізму. Ректальні інсуфляції озонорозчинною газовою сумішшю робили з розрахунку не більш 75–100 мкг озону на 1 кг маси хворого. Озонотерапію виконували щодня протягом 5 днів, починаючи з 200 мл із щоденним збільшенням до 600 мл, доводячи загальний об'єм суміші до 600 мл. У всіх дітей якість механічного очищення товстої кишки, оцінювана за ступенем фекального забруднення її просвіту, була 100-відсотковою. Тривалість передопераційної підготовки скоротилася більш ніж на 7 днів.

При вивченні антибактеріальних властивостей озонорозчинного фізрозчину з вмістом озону 6–8 мг/л спостерігалася загибель усіх культур при експозиції 5 хв, крім культури синьогнійної палички, для повної інактивації якої був потрібний 10-хвилинний вплив. Застосування 12 мг/л озону призвело до повної відсутності росту всіх культур мікробів при експозиції 5 хв. Аспорогенні анаероби дуже чутливі до впливу озону і гинули при 0,6–1,2 мг/л його вмісту в розчині. Таким чином, при концентрації озону 6–12 мг/л інактивація мікрофлори відбувається протягом 10 хв.

У 12 дітей з ХГ на етапі мобілізації і низведення товстої кишки виконували субопераційний лаваж черевної порожнини. Сумарний об'єм розчину становив 400 мл з концентрацією озону 6–8 мг/л. Перед операцією здійснювали обробку просвіту прямої кишки озонорозчинним фізрозчином з боку промежини, що дозволило відмовитися від застосування традиційних досить токсичних антисептиків, що містять солі важких металів.

Введення в комплексне лікування дітей з аноректальними вадами субопераційної санації черевної порожнини і ранового каналу озонорозчинним розчином сприяло підвищенню ефективності їхнього промивання, повноцінному впливу на весь спектр патогенної мікрофлори з мінімальною хірургічною агресією для хворого, спричинювало мінімальну ушкоджувальну дію, на гомеостаз, очеревину і внутрішні органи, будучи ефективною профілактикою надмірного спайкоутворення в післяопераційному періоді. Застосування фізіологічного розчину з концентрацією озону 6–8 мг/л як базисного для озонування було достатнім у відношенні прояву озонотерапевтичних властивостей. Використання зазначеного методу сприяло відсутності гнійно-септичних ускладнень у дітей з аноректальними вадами розвитку в післяопераційному періоді, скороченню тривалості стаціонарного лікування хворих на 3–7 днів, одержанню гарних функціональних результатів.

Для хірургічної корекції високих аноректальних аномалій нами розроблено оригінальний спосіб сакро-черевно-промежинної проктопластики (патент України № 97073635 від 17.07.98), який полягає в тім, що демукозацію периферичного відділу кишки роблять із задньосагітального доступу в низхідному напрямку, ліквідуючи норицю, і у висхідному — вище перехідної складки очеревини без розкриття просвіту кишки в черевній порожнині. Низведення мобілізованої кишки здійснюється через тунель у тканинах промежини, створений на трубці-провіднику, проведеної візуально через центр сфінктерного апарату без його розсічення після ушивання сакрального доступу.

Переваги методу такі. Задньосагітальний доступ забезпечує широкий підхід до атрезованої ділянки кишки, патологічного співустя, сфінктера прямої кишки. Під повноцінним візуальним контролем усувають співустя без розкриття просвіту кишки: уникають можливості ушкодження органів сечовидільної та репродуктивної систем. Крім того, ретроградна асептична демукозація охороняє від виникнення гнійно-за-

пальних ускладнень, зменшує тривалість абдомінального етапу операції; аноректальний тунель формується через сфінктерний апарат візуально без розтину останнього.

Оперативна корекція ХГ виконувалася за методикою Соаве з формуванням первинного колоректального анастомозу. Для оптимізації умов його загоєння в післяопераційному періоді проводимо спрямований транспорт антибіотика і пентоксифіліну в зону кишкового шва за допомогою діадинамофорезу.

Нааявні в післяопераційному періоді порушення функції товстої кишки та органів ректоанальної зони ліквідувалися цілком чи частково завдяки тривалій комплексній програмі реабілітації.

Висновки

1. Діти з високими аноректальними аномаліями і декомпенсованим перебігом хво-

роби Гіршпрунга вимагають етапного лікування з накладенням превентивної кишкової стоми як першого етапу хірургічної корекції вади. Існування кишкової стоми може бути причиною стомійних ускладнень, які потребують певних реабілітаційних заходів.

2. Застосування перед- і субопераційної санації черевної порожнини, ранового каналу, просвіту прямої кишки озонкисневою сумішшю та озонованим фізіологічним розчином дозволяє ефективно впливати на весь спектр мікрофлори і є надійною профілактикою розвитку гнійно-запальних ускладнень.

3. Використання розроблених у клініці методик оперативної корекції складних колоректальних вад дозволяє запобігти ускладнень запального характеру з боку черевної порожнини та промежини, сприяє оптимізації анатомічних і функціональних наслідків лікування.

Список літератури

1. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. Детская хирургия; Пер. с англ.; В 2 т. СПб.: Пит-Тал, 1997; 2: 27–43.
2. Ленюшкин А.И. Хирургическая колопроктология детского возраста: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999: 146–185.
3. Яровенко И.А. Колостома у детей. Оценка морфофункционального состояния толстой кишки на этапах выполнения реконструктивно-пластических операций: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1986. 24 с.
4. Nour S., Beck J., Stringer M.D. Colostomy complications in infants and children. Ann. Royal Coll. Surg. Engl. 1996, Nov.; 78 (6): 526–530.
5. Patwardham N., Kiely E.M., Drake D.P. Colostomy for anorectal anomalies: high incidence complications. J. Pediatr. Surg. 2001, May; 36 (5): 795–798.
6. Тараканов В.А., Нестерова И.В., Стрюковский А.Е., Левченко И.С. Влияние предоперационной подготовки детей с болезнью Гиршпрунга на течение послеоперационного периода. Детская хирургия 1999; 3: 24–27.
7. Иванченко С.А. Современное обоснование применения озона в медицине. Лік. справа 1998; 3: 40–41.
8. Bocsi V. Ozone as a bioregulator. Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today. J. Biol. Regul. Homeost. Agents 1996; 10, 2–3: 31–53.

ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭТАПНОГО ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ АНОМАЛИЙ У ДЕТЕЙ Ю.В. Пащенко, В.Б. Давиденко, Ю.В. Басилайшвили, С.Ю. Штыкер

Представлен опыт лечения 23 детей с декомпенсированным течением болезни Гиршпрунга и 16 детей с высокой атрезией ануса и прямой кишки, у которых в качестве первого этапа лечения были наложены превентивные стомы. Приведена эволюция стомийных осложнений, показана необходимость реабилитации на этапах функционирования свища. Показана эффективность воздействия озона в ходе предоперационной подготовки и субоперационной санации при выполнении реконструктивных вмешательств. Описаны методики хирургической коррекции, способствующие оптимизации результатов лечения сложных колоректальных пороков.

Ключевые слова: болезнь Гиршпрунга, высокие аноректальные атрезии, стомийные осложнения, озон, оперативная коррекция.

MEANS FOR IMPROVEMENT OF THE RESULTS OF STAGED TREATMENT OF COLO-RECTAL MALFORMATIONS IN CHILDREN

Yu.V. Paschenko, V.B. Davidenko, Yu.V. Basilaishvili, S.Yu. Shtyker

There has been represented the experience of the treatment of 23 children with decompensated course of Hirschsprung's disease and 16 children with high atresia of anus and rectum, in which preventive stomas were applied at the first stage of the treatment. The evolution of stomas complications has been adduced and the necessity of rehabilitation on the stage of functioning of the fistula shown. The efficacy of the influence of ozone in the course of pre-operative preparation and intra-operative irrigation during the re-constructive operation were demonstrated. Methods of surgical correction, which contribute to optimization of the treatment of intricate colo-rectal anomalies, have been described.

Key words: Hirschsprung's disease, high ano-rectal atresias, stomas complications, ozone, surgical correction.

Поступила 14.04.05

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ АССИСТЕНЦИЯ ВАГИНАЛЬНОЙ МИОМЭКТОМИИ

О.Я. Назаренко

*Одесский государственный медицинский университет
411 Центральный военный клинический госпиталь, г. Одесса*

Проведен ретроспективный анализ 30 органосохраняющих операций по поводу миомы матки, выполненных комбинированным лапаровагинальным доступом. Метод лапароскопической ассистенции вагинальной миомэктомии предназначен для удаления интрамуральных и субсерозных миоматозных узлов, расположенных на задней стенке и в области дна матки. Лапароскопически выполняли ревизию органов брюшной полости и малого таза, оценивали размер, количество и расположение миоматозных узлов, после чего на 3/4 энуклеировали узел из окружающего миометрия. Через заднее кольпотомное отверстие тело матки с узлом выводили во влагалище. Во время влагалищного этапа выполняли послойную реконструкцию тела матки синтетическим рассасывающимся шовным материалом обычным способом. После этого матку через ранее выполненное кольпотомное отверстие возвращали в анатомическое положение. На заключительном лапароскопическом этапе выполняли ревизию и дренирование малого таза. Все операции были успешно закончены без интра- или послеоперационных осложнений. Сочетанный лапаровагинальный подход позволяет традиционно послойно восстановить глубокие дефекты миометрия и обходит ограничения собственно влагалищных и собственно лапароскопических операций, усиливая при этом преимущества каждого доступа.

Ключевые слова: *миома матки, лапароскопическая миомэктомия, вагинальная миомэктомия.*

Лапароскопическая миомэктомия выполняется с 1957 года (K. Semm). Несмотря на почти полувековой период существования, современные методы лапароскопической миомэктомии у женщин, настроенных в будущем рожать, имеют некоторые ограничения. Эти ограничения в первую очередь связаны с техническими трудностями, возникающими при эндоскопическом ушивании глубоких дефектов миометрия, возникающих после удаления крупных интрамуральных миоматозных узлов. Реконструкция матки, даже наиболее тщательная лапароскопическим методом, не может приблизиться к качеству, скорости и эффективности традиционной лапаротомии, особенно при многочисленных или значительных размерах дефектах. Кроме того, разрыв матки по рубцу редкое последствие обширной реконструкции тела матки при лапаротомии. В то же время в литературе описаны случаи разрыва матки после лапароскопического удаления единичных миоматозных узлов

диаметром до 3 см. Следовательно, пациентки с крупными интрамуральными узлами и требующие тщательного восстановления дефекта миометрия являются плохими кандидатами для лапароскопической миомэктомии в чистом виде. Чтобы помочь таким женщинам иметь преимущества миниинвазивного вмешательства, а также достичь адекватного восстановления тела матки, нами предложен и разработан метод лапароскопической ассистенции вагинальной миомэктомии (патент Украины 51382А, UA, МПК6: А61В17/00. Одес. гос. мед. ун-т; В.М. Запорожан, І.З. Гладчук, О.Я. Назаренко).

Целью работы явился анализ технических особенностей проведения лапароскопической ассистенции вагинальной миомэктомии и оценка ее ближайших результатов для отработки показаний к ее выполнению и улучшению исходов операции.

Материал и методы. С 2000 года 30 женщин репродуктивного возраста, страдающих симптомной миомой матки, имеющих

целью сохранить репродуктивную способность, были прооперированы методом лапароскопической ассистенции вагинальной миомэктомии (ЛАВМ). Средний возраст оперированных составил 31,2 года (диапазон — от 23 лет до 41 года). Перед операцией 14 (46,6 %) больных предъявляли жалобы на боли, связанные с наличием миоматозных узлов. У 10 (33,3 %) женщин болевой синдром сочетался с геморрагическим. Безболезненные менометроррагии имели место у 6 (20,0 %). Бесплодием страдали 6 (20,0 %) пациенток: 4 (13,3 %) — первичным, 2 (6,6 %) — вторичным. Средний уровень гемоглобина перед операцией составил 114,8 г/л. 4 пациентки перед операцией внутримышечно получали золадекс и диферелин в дозе 3,75 мг ежемесячно в течение 2–3 мес с целью скорректировать выраженную анемию и уменьшить размеры существующей миомы матки. Кроме общеклинического обследования всем больным проводили ультразвуковое сканирование органов малого таза с доплерометрией для уточнения локализации и размеров узлов миомы с оценкой интенсивности кровотока в них.

Оперативная техника. Всем пациенткам внутривенно интраоперационно проводили антибиотикопрофилактику. Лапароскопию выполняли по общепринятой методике под эндотрахеальным наркозом с использованием моно- и биполярной электрохирургической техники. Операция состояла из 3 этапов: начального лапароскопического, вагинального и заключительного лапароскопического. На начальном лапароскопическом этапе создавали в брюшной полости пневмоперитонеум и затем выполняли тщательную ревизию органов малого таза и брюшной полости. На этом этапе осуществляли окончательный отбор пациенток для лапароскопической ассистенции вагинальной миомэктомии. Для этой операции отбирались больные, у которых доминантный миоматозный узел располагался интрамурально или субсерозно в области дна или задней стенки матки. В случае множественной миомы матки узлы второго порядка имели такую же локализацию, но были гораздо меньшего размера, чем основной узел. Миоматозные узлы на ножке, сопутствующая патология придатков матки не ограничивали выполнение операции данным методом. После диагностического этапа выполняли, если было необходимо, вмешательства на придатках (сальпингоовариолизис, резекция яичников, каутеризация яичников), рассекали спайки, удаляли миоматозные узлы на ножке. Над основным узлом, в месте максимального выпя-

чивания, по задней стенке или в области дна матки выполняли разрез. В дальнейшем с помощью монополярного крючка и биполярного зажима из окружающего миометрия выделяли миоматозный узел. Полностью узел не энуклеировали. Основание узла оставалось фиксированным к телу матки. При выделении узла из окружающего миометрия тело матки значительно сокращается, практически до нормальных размеров. В дальнейшем тупфером на изогнутом корнцанге в брюшную полость выпячивали задний свод влагалища. Лапароскопически монополярным электродом выполняли поперечный разрез заднего свода влагалища между крестцово-маточными связками. Во время вагинального этапа через заднее кольпотомное отверстие в брюшную полость вводили пулевые щипцы и ими фиксировали верхушку миоматозного узла. В положении для влагалищных операций тракцией за пулевые щипцы во влагалище вывихивали миоматозный узел вместе с телом матки. Миоматозный узел ножницами окончательно отделяли от тела матки во влагалище. Пальпаторно определяли дополнительные миоматозные узлы. Их удаляли, как при обычной традиционной консервативной миомэктомии. После этого приступали к тщательному послойному ушиванию дефекта миометрия. Края раны тела матки сопоставляли в два слоя, используя адсорбирующую синтетическую нить (викрил № 2). Техника шва такая же, как и при лапаротомной миомэктомии. Затем тело матки через разрез в заднем своде возвращали в брюшную полость в анатомическое положение. Кольпотомное отверстие ушивали непрерывным обвивным викриловым швом. После выведения миоматозной матки во влагалище прекращали подачу углекислого газа в брюшную полость и возобновляли после зашивания кольпотомной раны. На заключительном лапароскопическом этапе осуществляли ревизию малого таза в целях контроля гемостаза. Выполняли лаваж малого таза и брюшной полости раствором фурацилина. Тщательно аспирировали промывные воды. Малый таз дренировали полихлорвиниловым дренажем.

Результаты. У большинства женщин [24 (80,0 %)] миома матки была единственной гинекологической патологией, а у 6 (20,0 %) сочеталась с патологией придатков матки (киста яичников, поликистоз яичников). В этих случаях миомэктомия сочеталась с дополнительными вмешательствами на яичниках. Из 30 женщин у 23 (76,6 %) имел место один миоматозный узел, у 6 (20,0 %) —

2 узла и у 1 (3,3 %) — 3. Всего у этих пациенток удалено 38 миоматозных узлов. Из них 30 (78,9 %) имели интрамуральную локализацию, 7 (18,5 %) — субсерозную и 1 (2,6 %) узел был на ножке. По методике ЛАВМ удалено 30 (78,9 %) узлов, из них 28 — интрамуральной и 2 — субсерозной локализации. В 6 (20,0 %) операциях по поводу множественной миомы матки 6 (15,7 %) миоматозных узлов были энуклеированы полностью лапароскопически и извлечены через кольпотомную апертуру до выведения тела матки с основным узлом во влагалище. Так были удалены 5 субсерозных узлов и 1 узел на ножке. У 2 пациенток на вагинальном этапе операции дополнительно в теле матки пропальпировали 2 интрамуральных узла диаметром 15 мм, которые полностью были энуклеированы вагинально. Размер миоматозных узлов колебался от 15 до 70 мм, в среднем размер составил 57,7 мм. Длительность операции — от 40 до 120 мин, в среднем 74,8 мин. В 24 (80,0 %) случаях операции не продолжались более 60 мин. Послеоперационный период у всех больных протекал без осложнений. Средняя длительность пребывания в стационаре составила 3,8 дня. В отдаленном послеоперационном периоде (от 3 мес до 2 лет) женщины не предъявляли жалобы на боли, у них нормализовался менструальный цикл. Все были очень довольны результатами оперативного вмешательства.

Обсуждение. Метод ЛАВМ предложен в целях улучшения условий качественного, послойного, быстрого ушивания дефекта

Список литературы

1. Запорожан В.Н., Грубник В.В., Саенко В.Ф., Нечитайло М.Е. Видеоэндоскопические операции в хирургии и гинекологии. К.: Здоров'я, 1999. 301 с.
2. Гладчук И.З., Назаренко О.Я. Опыт выполнения лапароскопических миомэктомий с использованием препарата «Золадекс». Укр. журн. малоинвазивной и эндоскопической хирургии 2001; 3 (5).
3. Лицук В.Д., Назаренко О.Я. Лапароскопическая миомэктомия. Одес. мед. журн. 2001; 2 (64).

ЛАПАРОСКОПІЧНА АСИСТЕНЦІЯ ВАГІНАЛЬНОЇ МІОМЕКТОМІЇ

О.Я. Назаренко

Проведено ретроспективний аналіз 30 органозберігаючих операцій з приводу міоми матки, виконаних комбінованим лапаровагінальним доступом. Метод лапароскопічної асистенції вагінальної міомектомії призначений для видалення інтрамуральних і субсерозних міоматозних вузлів, розташованих на задній стінці й в зоні дна матки. Лапароскопічно виконували ревізію органів черевної порожнини і малого таза, оцінювали розмір, кількість і розташування міоматозних вузлів, після чого на 3/4 енуклеювали вузол з навколишнього міометрію. Через задній кольпотомний отвір тіла матки з вузлом виводили в піхву. Під час піхвового етапу виконували пошарову реконструкцію тіла матки синтетичним шовним матеріалом, що розсмоктується, звичайним способом. Після цього матку через раніше виконаний кольпотомний отвір повертали в анатомічне положення. На заключному лапароскопічному етапі виконували ревізію і дренування малого таза. Всі операції були успішно закінчені без інтра- і післяопераційних ускладнень. Поєднаний лапаровагінальний підхід дозволяє традиційно пошарово відновити глибокі дефекти міометрію й обходить обмеження суто піхвових і суто лапароскопічних операцій, підсилюючи при цьому переваги кожного доступу.

Ключові слова: міома матки, лапароскопічна міомектомія, вагінальна міомектомія.

LAPAROSCOPIC ASSISTED VAGINAL MYOMECTOMY

O.Ya. Nazarenko

We have conducted a retrospective analysis 30 organpreservation operations concerning of myomas in the uterus executed combined laparovaginal approach. The method of Laparoscopic Assisted Vaginal Myomectomy (LAVM) is intended for removal intramural and subserous fibroids located on fundal and posterior wall of uterus. Laparoscopically carried out examination of abdominal and pelvis cavity, estimated the size, quantity and arrangement fibroids, then allowed partial enucleation of myomata from environmental myometrium. Posterior colpotomy permitted delivery of myomata and uteri. For vaginal stage carried out level-by-level uterine reconstruction by conventional suturing. The uteri were then placed in their anatomic position through the posterior colpotomy. For final laparoscopic stage, survey and drainage were performed. All surgeries were successfully completed without intraoperative or postoperative complications. The combined laparovaginal approach allows a layered traditional uterine reconstruction of deep myometrial defects and bypasses restrictions only vaginal and only laparoscopic operations, and thus strengthens advantages of each access.

Key words: *uterine leiomyomas, laparoscopic myomectomy, vaginal myomectomy.*

Поступила 23.05.05

СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА И ФАКТОРОВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА У БЕРЕМЕННЫХ С РАННИМ ГЕСТОЗОМ

И.А. Кудревич

Харьковский государственный медицинский университет

Проведена оценка гуморального звена иммунитета и изучение факторов неспецифической резистентности организма у 30 беременных с ранним гестозом и 30 беременных с нормально протекающей беременностью. В результате исследования выявлены изменения в гуморальном звене иммунитета и ослабление активности системы фагоцитоза, повлекшие за собой нарушение иммунологической толерантности, характерной для физиологически протекающей беременности, а следовательно, дисбаланс эндокринно-иммунных взаимоотношений в системе мать–плод.

Ключевые слова: *беременность, ранний гестоз, иммунная система, гуморальное звено иммунитета.*

Участие иммунной системы матери в контроле гестационного процесса ни у кого не вызывает сомнения. Этому вопросу посвящен ряд монографий и обзоров [1–5]. Но, несмотря на это, уровень знаний о роли иммунологических факторов в развитии ранних гестозов (РГ) беременных недостаточен, чтобы сделать заключение о значении иммунной системы материнского организма в патогенезе этого осложнения беременности [4, 6–8].

Многие иммунологические аспекты РГ беременных мало исследованы и нуждаются в более глубоком изучении клинических проявлений рвоты беременных. Уточнение характера иммунологических сдвигов при данном осложнении беременности, а также разработка общих принципов их коррекции являются весьма актуальными. В этой связи мы сочли целесообразным изучить некоторые механизмы иммунологической реактивности беременных с РГ в сравнении с женщинами с физиологически протекающей беременностью.

Целью исследования была оценка гуморального звена иммунитета и изучение факторов неспецифической резистентности организма у беременных с ранним гестозом.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 60 женщин с одноплодной беременностью в сроках гестации от 5 до 14 нед в возрасте от 20 до 30 лет. Из них контрольную группу составили 30 женщин с физиологическим течением беременности, которые находились под наблюдением в женской консультации; основную — 30 беременных со среднетяжелой и тяжелой степенью РГ.

Содержание основных классов сывороточных иммуноглобулинов (А, М, G) определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определяли фотометрическим методом. Для исследования макрофагально-фагоцитарной системы оценивали: показатель фагоцитоза, фагоцитарный индекс, индекс

завершенности фагоцитоза, НСТ-тест в прямом визуальном тесте.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методом вариационной статистики. Для оценки достоверности средних показателей рассчитывали *t*-критерий Стьюдента–Фишера. Достоверными принимались показатели при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Сравнительная оценка иммунологических показателей состояния беременных контрольной группы и беременных с РГ свидетельствует о том, что иммунологический компонент имеет большое значение в развитии данной патологии. Так, исходные показатели в группе контроля и данные в группе беременных с РГ имеют различия по нескольким позициям (табл. 1), в основном в сторону увеличения значений исследованных показателей при РГ.

Таблица 1. Показатели гуморального звена иммунитета у обследуемых беременных, г/л

Исследуемый показатель	Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=30)
IgM	1,14±0,11	1,16±0,11
IgA	1,61±0,12	2,42±0,19*
IgG	17,51±1,40	22,10±1,70*
ЦИК	2,64±0,18	5,25±0,34*
Средне- и мелко-молекулярные ЦИК	1,84±0,15	3,51±0,21*

* $p < 0,05$ при сравнении с показателями контрольной группы.

Проведены исследования содержания ЦИК в исследуемых группах. Поскольку образование иммунных комплексов в организме является одним из компонентов нормального иммунного ответа, ЦИК отражает происходящие иммунологические перестройки, характерные для физиологического развития беременности. Результаты исследования ЦИК при РГ свидетельствуют о том, что их количество в периферической крови достоверно повышено по сравнению с содержанием при физиологически протекающей беременности.

Повышение уровня ЦИК у беременных с РГ, вероятно, связано с напряженностью процессов изосенсибилизации матери антигенами развивающегося плода, которая больше выражена у беременных с РГ, где первопричиной развивающейся патологии может служить иммунологический дисбаланс.

У беременных с РГ на фоне достоверного увеличения в сыворотке крови общей фракции ЦИК отмечается достоверное повышение содержания и наиболее патогенной фракции — мелко- и среднемoleкулярной (табл. 1). Так, уровень мелко- и среднемoleкулярной фракции в группе беременных с ранним гестозом увеличивался в 1,9 раза по сравнению с показателем женщин с физиологически протекающей беременностью. В такой же степени увеличивалось и содержание общей фракции ЦИК: (2,64±0,18) г/л у беременных с физиологическим течением беременности и (5,25±0,34) г/л у беременных с РГ.

При анализе концентрации различных классов сывороточных иммуноглобулинов отмечено достоверное увеличение содержания IgA в сравнении с его содержанием при физиологически протекающей беременности: IgA у беременных с РГ — (2,42±0,19) г/л, у беременных контрольной группы — (1,61±0,12) г/л ($p < 0,05$) (табл. 1). Концентрация IgM оставалась на уровне показателя при физиологической беременности, в то время как уровень IgG у беременных с РГ достоверно увеличился по сравнению с таковым при физиологически протекающей беременности. Уровень IgG у беременных с РГ составил (22,1±1,7) г/л, у беременных контрольной группы — (17,51±1,4) г/л ($p < 0,05$). Известно, что вырабатываемые плодом антигены токсичны для организма матери, поэтому один из механизмов защиты иммунного характера обусловлен синтезом у беременной блокирующих антител класса IgG, которые реагируют с антигенными детерминантами клеток трофобласта и могут также участвовать в формировании иммунных комплексов. Следовательно, повышение отмеченного уровня содержания ЦИК в сыворотке крови беременных с РГ идет за счет увеличения IgG-содержащих комплексов.

Таким образом, у беременных с клиникой РГ имеются отклонения показателей гуморального звена иммунитета от таковых у здоровых женщин в те же сроки гестации.

При физиологическом течении беременности существуют и другие механизмы сохранения толерантности иммунной системы матери, в частности неспособность ее макрофагов презентировать антигены плода лимфоцитам, ответственным за иммунологическое взаимодействие с антигенами плода, для дальнейшего специфического антителообразования, т. е. происходит торможение активности макрофагов. Фагоциты имеют отношение к реализации специфической защиты, используя для этого два

основных канала. Один из них контролируется антителами, которые обеспечивают избирательность фагоцитарных реакций, фокусируя их на антигеннесущих мишенях. Второй связан с усилением биоцидности фагоцитов под влиянием факторов, секретлируемых сенсибилизированными лимфоцитами при антигенной стимуляции.

Значительные изменения в системе макрофагально-фагоцитарных клеток происходят при РГ (табл. 2). Из данных табл. 2 следует, что показатели, характеризующие активность этой системы, у беременных с РГ достоверно снижены: фагоцитарный показатель — на 9 %, индекс завершенности фагоцитоза — на 7 %, фагоцитарный индекс — в 2 раза. В НСТ-тесте определяли метаболическую способность фагоцитов, которая снижена у беременных с РГ в 2 раза — (5,80±0,52) % по сравнению с показателем при физиологически протекающей беременности — (10,0±1,1) %.

Таким образом, комплексный анализ состояния иммунокомпетентной сферы женщин с РГ свидетельствует об изменении ряда показателей гуморального звена иммунитета, системы фагоцитоза (МФС). При анализе полученных данных не возникает сомнений в непосредственном участии иммунной системы в развитии тех сложных, многокомпонентных и полисистемных процессов, которые происходят в организме беременной с РГ. Поэтому изучение и определение новых клинико-иммунологических критериев диагностики и прогнозирования РГ поможет более четко представить роль иммунной системы в этиопатогенезе РГ, разработать эффективные, безопасные и патогенетически обоснованные схемы лече-

Список литературы

1. Васильева З.Ф., Шабалин В.Н. Иммунологические основы акушерской патологии. М.: Медицина, 1984. 192 с.
2. Рожковская Н.Н. Состояние иммунного и энзимного гомеостаза у беременных с гестозами. Вестн. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов 1998; 4: 30–33.
3. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. М.: Наука, 1999. 232 с.
4. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммунитет беременной женщины. М.: Мед. книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. 226 с.
5. Савельева Г.М., Антонова Л.В., Прозорская К.Н. Значение иммунологических исследований в акушерстве и гинекологии. Ташкент: Медицина, 1981. 175 с.
6. Василенко Л.В., Лайнер Л.А. Некоторые аспекты патогенеза и диагностики гестозов. Вестн. акушерства и гинекологии 1999; 2: 99–100.
7. Панок В.О. До питання патогенезу ранніх гестозів вагітних. Педіатрія, акушерство та гінекологія 1997; 2: 68–69.
8. Соколов Е.И. Клиническая иммунология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1998. 272 с.

СТАН ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ ТА ФАКТОРІВ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗМУ У ВАГІТНИХ З РАННІМ ГЕСТОЗОМ

І.О. Кудрєвич

Проведена оцінка гуморальної ланки імунітету та факторів неспецифічної резистентності організму у 30 вагітних з раннім гестозом і у 30 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності. В результаті

Таблиця 2. Показатели фагоцитоза у обстежених вагітних

Исследуемый показатель	Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=30)
Фагоцитарный показатель, %	68,0±2,6	59,0±2,1*
Индекс завершенности фагоцитоза, %	43,8±1,9	36,4±1,2*
Фагоцитарный индекс	4,50±0,32	2,30±0,21*
НСТ-тест, %	10,0±1,1	5,80±0,52*

* p<0,05 при сравнении с показателями контрольной группы.

ния. Все это должно привести к увеличению рождаемости, уменьшению частоты перинатальной патологии и способствовать развитию современного акушерства.

Выводы

1. В схему обследования беременных с ранним гестозом рекомендуется включать определение показателей иммунологического статуса.

2. Увеличение количества иммуноглобулинов А и G, а также циркулирующих иммунных комплексов, ослабление активности системы фагоцитоза у беременных с ранним гестозом приводят к нарушению иммунологической толерантности, характерной для физиологически протекающей беременности, а следовательно, к нарушению эндокринно-иммунных взаимосвязей в системе мать–плод. В соответствии с общепринятыми положениями такое состояние иммунной системы требует проведения иммуномодулирующей терапии.

дослідження виявлено зміни в гуморальній ланці імунітету та послаблення активності системи фагоцитозу, які спричинили порушення імунологічної толерантності, характерної для фізіологічного перебігу вагітності, а отже, дисбаланс ендокринно-імунних взаємин у системі мати-плід.

Ключові слова: вагітність, ранній гестоз, імунна система, гуморальна ланка імунітету.

CONDITION OF HUMORAL LINK OF IMMUNITY AND NONSPECIFIC RESISTENCE OF ORGANISM IN PREGNANTS WITH EARLY GESTOSIS

I.A. Kudrevich

Conduct the estimation of humoral link of immunity and study of factors of nonspecific resistance of organism in 30 pregnant with early gestosis and 30 pregnant with normal course of pregnancy was carried out. There were found out the changes in humoral link of immunity and weakening of activity of system of phagocytosis that caused disorder of immunologic tolerance typical for physiologic course of pregnancy, and hence, disbalance of endocrine-immune correlation in system mother-fetus in result of carried out investigation.

Key words: pregnancy, early gestosis, immune system, humoral link of immunity.

Поступила 27.05.05

РЕЗУЛЬТАТЫ ГИСТЕРОСАЛЬПИНГОСЦИНТИГРАФИИ У БЕСПЛОДНЫХ ЖЕНЩИН С ТАЗОВЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

И.З. Гладчук, А.П. Рогачевский

Одесский государственный медицинский университет

Методом гистеросальпингосцинтиграфии (ГССГ) у 43 бесплодных женщин с лапароскопически верифицированным эндометриозом изучены особенности транспортной функции матки в зависимости от локализации очагов эндометриоза. Частота нарушенного (би- и контралатерального) внутриматочного транспорта и отрицательных результатов ГССГ вместе составила 83,7 %, что в 4 раза чаще, чем в группе практически здоровых женщин. Зависимости нарушений внутриматочного транспорта от стадии эндометриоза не обнаружено. Установлено, что наиболее часто нарушенный внутриматочный транспорт встречается при яичниковой (83,3 %) и яичниково-перитонеальной (100 %) локализации эндометриоза. Неоднозначные результаты получены у пациенток с только перитонеальной локализацией эндометриоза: у 53,3 % — отрицательный результат ГССГ, у 20 % — ипсилатеральный. В группе женщин с сочетанием наружного и внутреннего эндометриоза отрицательные результаты ГССГ встречаются значительно чаще: в 50 % случаев. Установлено, что у бесплодных женщин с эндометриозом имеются нарушения внутриматочного транспорта, которые наиболее часто встречаются при яичниковой, яичниково-перитонеальной локализации гетеротопий, а также в случаях сочетания наружного и внутреннего эндометриоза.

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие, гистеросальпингосцинтиграфия.

Изучение механизмов развития бесплодия у больных с эндометриозом остается одной из актуальных задач современной гинекологии, поскольку единая точка зрения на патогенетические механизмы формирования бесплодия при этой патологии на сегодня по-прежнему отсутствует [1–4]. Опубликованные результаты исследований о влиянии распространенности эндометриоза и его локализации на фертильность женщины не убедительны в связи с отсутствием четких критериев оценки влияния заболевания на репродуктивную функцию [3–6].

Одним из новых направлений в исследовании физиологии зачатия и его нарушений

является изучение транспортной функции матки, обеспечивающей пассивный внутриматочный транспорт сперматозоидов. Транспортная функция матки реализуется посредством перистальтики подслизистых слоев миометрия [7, 8].

Существуют два метода, позволяющие оценить маточную перистальтику: ультразвуко- и гистеросальпингосцинтиграфия [8]. С помощью ультразвукографии возможна лишь регистрация перистальтических волн и изучение их частоты. Наиболее информативным методом оценки маточной перистальтики и исследования внутриматочного транспорта является гистеросальпингос-

цинтиграфия (ГССГ) — радиоизотопный метод исследования, позволяющий изучать внутриматочное распределение альбуминовых микросфер, меченных изотопом технеция 99m [9, 10]. Данные ГССГ позволяют объективно изучить особенности пассивного внутриматочного транспорта в норме и при разных клинических формах бесплодия.

Исследование состояния транспортной функции матки при различной распространенности и локализации эндометриозных очагов согласно данным литературы ранее не проводилось и представляет значительный интерес для понимания механизмов развития бесплодия при данной патологии.

Целью исследования явилось изучение внутриматочного транспорта у бесплодных женщин с эндометриозом методом гистеросальпингосцинтиграфии в зависимости от распространенности и локализации эндометриозных гетеротопий.

Материал и методы. Исследования проводились на базе отделения репродуктивной и эндокринологической гинекологии клиники «Burgergospital» (Франкфурт-на-Майне, Германия; руководитель — профессор R. Waumann), гинекологического отделения и отделения радиоизотопной диагностики университетской клиники (Франкфурт-на-Майне, Германия; руководитель — профессор E. Siebzehnruhl) и на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии № 1 Одесского государственного медицинского университета (заведующий кафедрой — академик АМН Украины, д-р мед. наук, профессор В.Н. Запорожан).

Основную группу составили 43 пациентки [средний возраст ($33,1 \pm 3,6$) года], у которых эндометриоз был верифицирован лапароскопически и подтвержден при гистологическом исследовании. Группу контроля составили 19 пациенток с ненарушенной фертильностью (имеющих андрологический фактор бесплодия), у которых ГССГ проводили в рамках обследования бесплодной пары (с их согласия).

ГССГ выполняли по методике, описанной Becker и Steck в 1988 г. [9] и модифицированной S. Kissler и J. Kohl в 2002 г. [10]. Исследование проводили на гаммакамере «General Electric» DST XLJ в течение 30 мин после трансцервикального введения в область внутреннего зева взвеси альбуминовых микросфер (препараты Pulmocis, Германия, и SolcoMAA, Швейцария), меченных в радионуклидной камере 10–35 меккерелями ^{99m}Tc — радиоизотопа технеция. Размер указанных микросфер соответствует размерам сперматозоонов — от 5 до

40 мкм. У всех пациенток ГССГ проводили в позднюю фолликулиновую фазу после ультрасонографической идентификации доминантного фолликула. Сонографическими критериями доминантного фолликула считали его диаметр от 18 до 25 мм и объем от 3,1 до 8,2 мл [2]. Однако, принимая во внимание тот факт, что при эндометриозе часто наблюдаются дефекты фолликулогенеза, у части пациенток в качестве доминантных рассматривались фолликулы с наибольшим диаметром.

Оценку результатов ГССГ производили по методике Becker и Steck [9] с последующей обработкой на компьютере согласно следующим критериям:

I. Нормальный транспорт:

- ипсилатеральный — распределение определяемой зоны радиоактивности в направлении к доминантному фолликулу;
- билатеральный — распределение определяемой зоны радиоактивности в направлении обеих маточных труб в случае билатерального расположения фолликулов.

II. Нарушенный транспорт:

- контралатеральный — распределение определяемой зоны радиоактивности в противоположную от доминантного фолликула сторону;
- билатеральный — распределение определяемой зоны радиоактивности в направлении обеих маточных труб в случае одностороннего расположения фолликула.

III. Отсутствие транспорта — определяемая зона радиоактивности локализуется в зоне аппликации.

Под положительным результатом ГССГ подразумевается наличие нормального или нарушенного транспорта, под отрицательным — полное отсутствие внутриматочного перемещения радиоактивного препарата.

Результаты и их обсуждение. При анализе результатов ГССГ у пациенток с эндометриозом нарушенный внутриматочный транспорт обнаружен в 44,2 % случаев. Из них у 18,6 % обнаружен билатеральный транспорт, у 25,6 % — контралатеральный. У 39,5 % пациенток внутриматочный транспорт отсутствовал.

Согласно данным S. Kissler [4] относительно частоты нарушения внутриматочного транспорта у практически здоровых женщин, нарушенный транспорт обнаруживается лишь у 14,7 % женщин, при этом частота билатерального транспорта составляет 9,1 %, контралатерального — 5,6 %. Отсутствие внутриматочного транспорта обнаружено исследователями лишь у 5,7 % практически здоровых женщин. Таким образом, наруше-

ние внутриматочного транспорта при эндометриозе встречается в 7,5 раза чаще, чем у практически здоровых женщин.

Однако при анализе результатов ГССГ в зависимости от степени распространенности заболевания четких закономерностей не обнаружено (табл. 1).

Полученные данные подтверждают представление о контролирующей роли доминантного фолликула над тропностью внутриматочного транспорта, поскольку эндометриозидные кисты яичников оказывают отрицательное воздействие на фолликулогенез.

Таблица 1. Результаты ГССГ в зависимости от степени эндометриоза

Результат ГССГ	Степень эндометриоза								Всего	
	I		II		III		IV			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нормальный транспорт:	3	17,6	2	15,4	1	16,7	1	14,3	7	16,3
ипсилатеральный	3	17,6	2	15,4	1	16,7	1	14,3	7	16,3
билатеральный	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Нарушенный транспорт:	7	41,2	3	23,1	5	83,3	4	57,2	19	44,2
билатеральный	6	35,3	0	0	1	16,7	1	14,3	8	18,6
контралатеральный	1	5,9	3	23,1	4	66,6	3	42,9	11	25,6
Отсутствие транспорта	7	41,2	8	61,5	0	0	2	28,5	17	39,5
Всего больных	17	100	13	100	6	100	7	100	43	100

Указанные данные привели нас к мысли о том, что при эндометриозе на внутриматочный транспорт влияет не столько распространенность процесса, сколько его локализация. При дальнейшем анализе наших результатов была обнаружена четкая зависимость нарушений внутриматочного транспорта от локализации эндометриозидных гетеротопий (табл. 2, рис. 1, 2).

Обнаружено, что наиболее часто нарушенный транспорт встречается при яичниковой локализации очагов эндометриоза — в 83,3 % случаев ($p < 0,05$). Соответственно нормальный (ипсилатеральный) транспорт обнаружен только у 16,7 % больных с яичниковой локализацией эндометриоза.

Подавление фолликулогенеза, возможно, объясняется нарушением межклеточных контактов в ткани яичника из-за присутствия эндометриозидных клеток [5, 11]. Это связано с формированием N-катериновых связей не только между клетками эндометриозидной гетеротопии, но и с клетками яичниковой ткани, что приводит к нарушению межклеточных взаимодействий и формированию у клеток яичниковой ткани атипичных свойств. Одним из проявлений указанных изменений является нарушение синтеза рецепторов к гонадотропинам и, как следствие, подавление роста доминантного фолликула. Данное предположение подтверждается и опубликованными нами ранее

Таблица 2. Результаты ГССГ в зависимости от локализации эндометриоза

Результат ГССГ	Локализация очагов эндометриоза										Контрольная группа (n=19)	
	яичниковая (n=6)		перитонеальная (n=30)		яичниково-перитонеальная (n=7)		сопутствующий аденомиоз (n=20)		Всего (n=43)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нормальный транспорт:	1	16,7	6	20,0	0	0	2	10,0	7	16,3	15	78,9
ипсилатеральный	1	16,7	6	20,0	0	0	2	10,0	7	16,3	15	78,9
билатеральный	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Нарушенный транспорт:	5	83,3	8	26,7	6	85,7	8	40,0	19	44,2	3	15,3
контралатеральный	2	33,3	2	6,7	4	57,1	3	15,0	8	18,6	2	10,5
билатеральный	3	50,0	6	20,0	2	28,6	5	25,0	11	25,6	1	5,3
Транспорт отсутствует	0	0	16	53,3	1	14,3	10	50,0	17	39,5	1	5,3

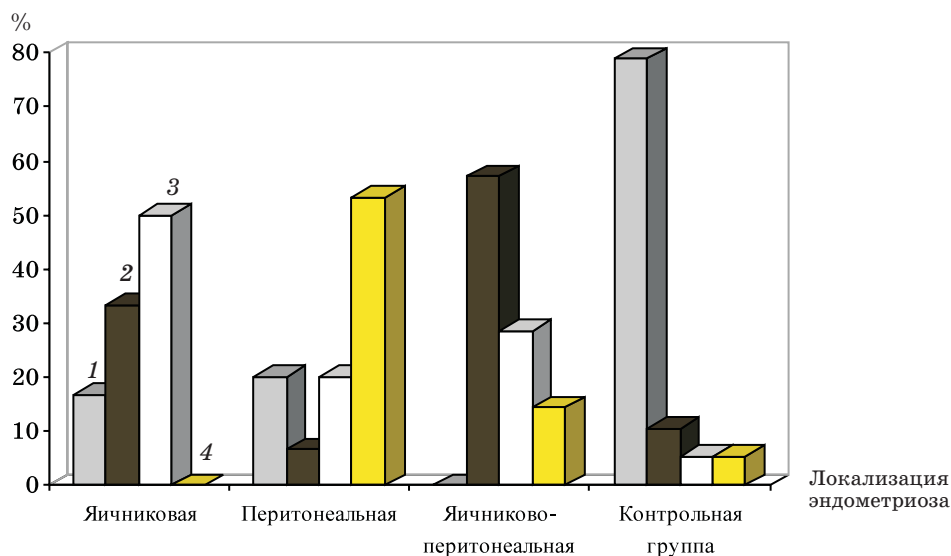


Рис 1. Зависимость нарушений внутриматочного транспорта от локализации эндометриоза: 1 — ипсилатеральный транспорт; 2 — билатеральный; 3 — контралатеральный; 4 — отрицательный результат ГССГ

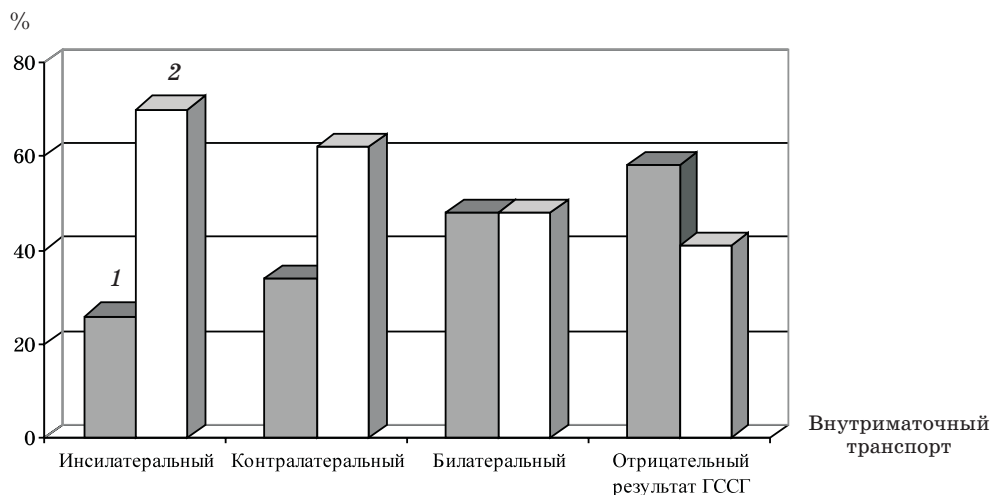


Рис. 2. Зависимость результатов ГССГ от наличия у бесплодных женщин с эндометриозом сопутствующего аденомиоза: 1 — аденомиоз обнаружен; 2 — не обнаружен

данными о зависимости нарушений внутриматочного транспорта от размеров доминантного фолликула [12]. При этом у женщин с только яичниковой локализацией эндометриоза не было выявлено отрицательных результатов ГССГ.

При перитонеальной локализации эндометриозидных гетеротопий нормальный транспорт обнаружен у 20,0 % пациенток, что не отличается от группы женщин с яичниковой локализацией гетеротопий ($p > 0,05$). При этом нарушенный транспорт встречается у 26,7 % пациенток, что достоверно реже ($p < 0,01$), чем при яичниковой локализации. Из них билатеральный транспорт обнаружен у 6,7 % пациенток, контра-

латеральный — у 20,0 % пациенток, что также достоверно реже ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно).

У 53,3 % пациенток с перитонеальной локализацией эндометриоза внутриматочный транспорт отсутствовал, в то время как при яичниковой локализации отрицательных результатов ГССГ не было. В связи с неоднозначностью полученных данных мы провели углубленное обследование этих пациенток. Было обнаружено, что у 58,8 % женщин этой группы имеет место сопутствующий аденомиоз. При дальнейшем анализе зависимости нарушений внутриматочного транспорта от наличия сопутствующего аденомиоза обнаружено, что нормаль-

ный (ипсилатеральный) транспорт имеет место только у 10 % женщин этой группы, нарушенный — у 40 % женщин (билатеральный — у 15 %, контралатеральный — у 25 %), а отрицательный результат ГССГ обнаружен у 50 % женщин этой группы (рис. 2).

Таким образом, в результате исследования обнаружена зависимость внутриматочного транспорта от локализации эндометриоза и не обнаружено закономерностей в зависимости внутриматочного транспорта от степени распространенности эндометриоза. Наибольшие нарушения транспорта обнаружены при яичниковой локализации гетеротопий (вероятно, вследствие нарушения процесса фолликулогенеза) и при сопутствующем аденомиозе. Генез нарушения внутриматочного транспорта при аденомиозе, возможно, объясняется нарушением межклеточных взаимодействий в мышечном слое матки, что приводит к нарушению передачи сократительного импульса. Последнее подтверждается обнаружением маточной дисперистальтики у больных аденомиозом при ультрасонографии [8, 10]. Полученные данные позволяют нам предполагать, что на внутриматочный транспорт наибольшее влияние оказывает расположение очагов эндометриоза в гормонозависимых зонах, связанных либо со стероидогенезом, либо с синтезом рецепторов к половым стероидам. Такими зонами и являются яичники, эндометрий и субэндометриальные слои миометрия. Эти данные полностью соответствуют результатам, опубликованным S. Kissler с соавт. [10] и G. Kunz с соавт. [8] о том, что внутриматочный транспорт является гормонозависимым процессом.

Сопутствующий аденомиоз имел место только у женщин с наличием эндометриодных гетеротопий на брюшине малого таза. При этом ни у одной из пациенток с только яичниковой локализацией эндометриоза не было обнаружено сопутствующего аденомиоза. Данный факт позволяет предположить, что аденомиоз и перитонеальный эндометриоз имеют единые этиопатогенетические механизмы, в то время как эндометриоз яичников имеет другую природу.

Список литературы

1. *Гладчук І.З.* Ендоскопія в діагностиці та лікуванні жіночої безплідності. Укр. журн. малоінвазивної та ендоскопічної хірургії 1999; 2, 1: 35–43.
2. *Запорожан В.М., Цегельський М.Р.* Гінекологічна патологія: Атлас: Навч. посібник. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2002. 308 с.
3. *Zeitvogel A, Schreiner A., Baumann R., Starzinski-Powitz A.* Can we define pathological parameters for endometriosis? Cell and Molecular Biology of Endometrium in Health and Disease. Proceedings of the International Symposium on Cell and Molecular Biology of Endometrium. Kobe, Japan 2000; 26–36.

Таким образом, можно говорить о том, что на нарушение внутриматочного транспорта влияет не столько сам эндометриодный очаг, сколько те изменения в окружающих тканях, которые он провоцирует. Такие изменения в ткани яичника приводят к нарушению синтеза стероидов на фоне подавления фолликулогенеза и потере доминантным фолликулом (если он развивается) контроля над внутриматочным транспортом. В эндометрии и субэндометриальном слое миометрия же происходит нарушение координированной сократительной деятельности отдельных участков и развивается дисперистальтика, возможно, за счет нарушения синтеза рецепторов к половым стероидам. Все это, в конечном итоге, приводит к нарушению внутриматочного транспорта.

Важное значение для трактовки приведенных данных имеет и тот факт, что при отрицательных результатах ГССГ обнаружена достоверно большая ($p < 0,05$) длительность заболевания [(5,7±1,4) года], чем при нормальном транспорте [(2,6±1,7) года], что является условием для более стойких и выраженных нарушений межклеточных взаимодействий.

Полученные результаты свидетельствуют о значительном влиянии локализации эндометриоза на внутриматочный транспорт. Этот факт имеет большое значение в прогнозировании эффективности консервативной терапии бесплодия у больных эндометриозом, так как A. Zeitvogel, R. Baumann с соавт. доказано значительное снижение частоты спонтанных беременностей при нарушенном и отсутствующем внутриматочном транспорте [3].

Выводы

У бесплодных женщин с эндометриозом методом гистеросальпингосцинтиграфии нарушение внутриматочного транспорта обнаружено у 83,3 % женщин с яичниковой локализацией гетеротопий и у 85,7 % — с перитонеально-яичниковой. Внутриматочный транспорт отсутствует у 53,3 % женщин с перитонеальной локализацией гетеротопий и у 50 % женщин с сопутствующим аденомиозом.

4. Савицкий Г.А., Горбушин С.М. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие (клинико-морфологические исследования). СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2002. 170 с.
5. Starzinski-Powitz A., Handrow-Metzmacher H., Kotzian S. The Putative role of cell adhesion molecules in endometriosis: can we learn from tumor metastasis. Elsevier Trends Journals. Molecular Medicine Today 1999; 5: 304–309.
6. Gladchuk I.Z. Laparoscopic treatment of infertile women with severe endometriosis. World Congress of gynecologic endoscopy: Abstracts Book. Rome, 1997: 174.
7. Brosens Ivo, Vasquez G., Deprest J., Puttemans P. Pathogenesis of endometriosis. Endometrium and endometriosis; Ed. by Michael P. Diamond, Kevin G. Osteen. Blackwell Science, 1997: 9–18.
8. Kunz G., Beil D., Deininger H., Wildt L., Leyendecker G. The dynamics of rapid sperm transport through the female genital tract: evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis and hysterosalpingoscintigraphy. Human Reproduction 1996; 11/3: 627–632.
9. Becker W., Steck T., Alber P., Borne W. Hysterosalpingoscintigraphy: a simple and accurate method of evaluating Fallopian tube patency. 1988. Nuclearmedizin; 27: 252–257.
10. Kissler S., Wildt L., Kohl J., Ahr A., Kaufmann M., Siebzehnruhl E. Gestorte Transportfunktion in der Hysterosalpingoszintigraphie (HSSG) als prädiktiver Funktionstest für die Durchführung einer IVF-Therapie. Zentralbl Gynakol 2002: 124.
11. Taceichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. Science 1991; 251: 1451–1455.
12. Рогачевський О.П. Чи існує взаємозв'язок між транспортною функцією матки та фолікулогенезом у безплідних жінок з ендометріозом? Шпитальна хірургія 2005; 2: 47–51.

РЕЗУЛЬТАТИ ГІСТЕРОСАЛЬПІНГОСЦИНТИГРАФІЇ У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК З ТАЗОВИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ РІЗНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ

І.З. Гладчук, А.П. Рогачевський

Методом гістросальпінгосцинтиграфії (ГССГ) у 43 безплідних жінок з лапароскопічно верифікованим ендометріозом вивчені особливості транспортної функції матки в залежності від локалізації осередків ендометріозу. Частота порушеного (бі- і контралатерального) внутрішньоматкового транспорту і негативних результатів ГССГ разом становила 83,7 %, що в 4 рази частіше, чим у групі практично здорових жінок. Залежності порушень внутрішньоматкового транспорту від стадії ендометріозу не виявлено. Встановлено, що найчастіше порушений внутрішньоматковий транспорт зустрічається при яєчниковій (83,3 %) і яєчничово-перитонеальній (100 %) локалізації ендометріозу. Неоднозначні результати отримані у пацієнок з тільки перитонеальною локалізацією ендометріозу: у 53,3 % — негативний результат ГССГ, у 20 % — іпсилатеральний. В групі жінок з поєднанням зовнішнього і внутрішнього ендометріозу негативні результати ГССГ зустрічаються значно частіше: в 50 % випадків. Встановлено, що у безплідних жінок з ендометріозом є порушення внутрішньоматкового транспорту, які найчастіше зустрічаються при яєчниковій, яєчничово-перитонеальній локалізації гетеротопій, а також у випадках поєднання зовнішнього і внутрішнього ендометріозу.

Ключові слова: ендометріоз, безпліддя, гістросальпінгосцинтиграфія.

THE UTERUS TRANSPORT FUNCTION AND ENDOMETRIOSIS LOCALISATIONS INTERRELATIONS IN THE WOMEN WITH ENDOMETRIOSES

I.Z. Gladchuk, O.P. Rogachevsky

The interrelations of uterus transport function and localisation of endometriosis had investigated in 43 infertile women with endometriosis by the Hysterosalpingoscintigraphy (HSSG). The interrelation of rapid uterus transport and stage of endometriosis had not found. But the rate of abnormal transport are often occurring in cases of ovarian and ovary-peritoneal localisation of endometriosis. The negative results of HSSG are found in 53,3 % cases of peritoneal endometriosis localisation. The adenomiosis rate are often in women with negative results of HSSG. The most of uterus transport abnormality had found in women with ovarian, ovary-peritoneal and internal endometriosis localisation.

Key words: uterus transport, Hysterosalpingoscintigraphy, endometriosis, infertility.

Поступила 17.05.05

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ВПЕРШЕ ВИНИКЛИХ ПУБЕРТАТНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ

В.О. Диннік

Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України, м. Харків

Обстежено 209 дівчат-підлітків із вперше виниклими пубертатними матковими кровотечами, що дозволило встановити розбіжності у перебізі захворювання. З'ясовано, що у третини дівчинок із вперше виниклими кровотечами останні мають ремітуючий характер. Вони частіше за все виникають у дівчат, маса яких при народженні становила більше 4 кг. Матері цих хворих значно частіше страждали на порушення менструального циклу за типом дисфункціональних маткових кровотеч. Встановлено, що для дівчат із ремітуючими кровотечами притаманним було поєднання порушень фізичного та статевого розвитку. Серед відхилень фізичного розвитку у них переважала недостатність маси. Тільки при випередженні статевого дозрівання спостерігалась високорослість. Незважаючи на однаковий паспортний вік і середній вік менархе, вони мали більший менструальний вік, тому що в них частіше менархе припадало на 11 років і вірогідно рідше — на 14–15 років. Ремітуючі кровотечі, як правило, починаються в перший рік становлення менструальної функції, більш ніж у третини хворих з менархе і у більшості в термін менструації. Перебіг цих кровотеч значно частіше, ніж в інших вперше виниклих, спостерігається на тлі персистуючих фолікулів в яєчниках.

Ключові слова: маткові кровотечі, пубертат, фізичний, статевий розвиток, тривалість кровотечі, анемія, ехосонографія органів малого таза.

Період статевого дозрівання — один з найважливіших в житті майбутньої жінки. Саме в цей час починають формуватися нейрогормональні взаємозв'язки, від яких залежить характер як статевого дозрівання, так і менструальної функції [1–4].

На формування і становлення менструального циклу впливає багато чинників: перебіг вагітності і пологів у матері, наявність у неї ендокринзалежних гінекологічних захворювань, перенесені дитячі інфекції, тривалість впливу психічних і фізичних навантажень, вогнищ хронічної інфекції, хронічних соматичних захворювань і т. п. [5, 6]. З усіх порушень менструальної функції найтяжчий перебіг мають пубертатні маткові кровотечі (ПМК).

У деяких дівчат із вперше виниклими пубертатними матковими кровотечами на тлі кровотечі спостерігалась короткочасна її відсутність (1–2–3 доби). Ми назвали їх ремітуючими (remittens, лат. — послабляти) кровотечами. Хворі з ремітуючими кровотечами становили 23,9 % хворих із вперше виниклими кровотечами (50 з 209 хворих). З'ясування особливостей перебігу ПМК буде сприяти індивідуально-диференційованому підходу до призначення терапії, підвищенню її ефективності.

Метою даної роботи було визначення особливостей характеру клінічного перебігу ПМК у дівчат з ремітуючими матковими кровотечами.

Об'єкт і методи. Під спостереженням знаходилось 209 дівчат-підлітків із ПМК. Вони були розподілені на дві групи: I — група дівчат із ремітуючим перебігом кровотечі; II — група порівняння — дівчата із вперше виниклими кровотечами без ремітуючого перебігу.

Всім хворим проводили комплексне клініко-лабораторне обстеження, яке складалося зі збирання анамнестичних даних, визначення рівня фізичного розвитку та ступеня статевого дозрівання, гінекологічного статусу та результатів ехосонографії органів малого таза.

Обидві групи хворих були зіставлені за віком: середній вік обстежених основної групи становив $(13,7 \pm 0,2)$ року, групи порівняння — $(14,0 \pm 0,1)$ року. Проведено порівняльний аналіз результатів у групах дівчат в залежності від віку (молодші — 11–15 років; старші — 16–18 років), в підгрупах різного менструального віку, а також від тривалості кровотечі на момент звернення.

Матеріали дослідження підвергнуті статистичній обробці. Для оцінки достовірності розбіжностей використовували t-критерій Стьюдента та метод кутового перетворення Фішера (p_{ϕ}).

Результати та їх обговорення. При аналізі анамнестичних даних виявлено, що ускладнений характер вагітності та пологів у матерів наших пацієнток обох груп становив 40,0 %, не розрізнявся по групах. Слід

зазначити, що порушення менструальної функції у матерів наших пробандів відмічалася не менш ніж у треті (I група — 32,1 %, II — 38,9 %), причому у матерів дівчаток із ремітуючим перебігом кровотечі ці порушення майже в половині випадків були зумовлені дисфункціональними матковими кровотечами та гіперполіменореєю. У матерів хворих II групи дисфункціональні маткові кровотечі та гіперполіменорея зустрічалися значно рідше, ніж інші гінекологічні захворювання (11,8 проти 27,1 %, $p_{\phi} < 0,001$).

У більшості хворих I (70,0 %) і II групи (83,9 %) маса при народженні становила від 2,5 до 4,0 кг. Відсоток хворих, які були народжені з гіпотрофією, не розрізнявся по групах і становив в I групі 6,0 %, в II — 7,7 %. Макросомія при народженні значно частіше реєструвалася у дівчат із ремітуючим перебігом ПМК (24,0 проти 8,4 % відповідно, $p_{\phi} < 0,004$). В літературі є свідчення про те, що дівчата, які народжувалися із масою 4 кг і більше, вірогідно частіше мали розлади статевого дозрівання і різні порушення менструального циклу [7, 8].

Близько третини хворих виховувалися в неповних або деструктивних сім'ях, що значно перевищує цей показник серед їх перевесниць Харківської популяції (28,0 % I групи і 28,6 % II групи проти 14,3 %, $p_{\phi} < 0,001$).

Таким чином, скомпрометований перинатальний анамнез та обтяжена спадковість, характер мікросоціального оточення впливають певним чином на виникнення порушень менструальної функції у наших пацієнток.

Тривалість кровотечі на момент обстеження у 63,2 % хворих із ремітуючими ПМК становила понад 4 тиж, причому у 2/3 з них кровотечі тривали більше 6 тиж. Хворі II групи зверталися за медичною допомогою достовірно частіше при кровотечах до 4 тиж (70,7 проти 34,6 %, $p_{\phi} < 0,001$). Скоріше за все це пов'язано як з інтенсивністю кровотечі, так і з тим, що зміна кровотечі на «сухі» дні асоціюється у батьків і безпосередньо у наших хворих із припиненням кровотечі та віддаляє необхідність звернутися за медичною допомогою.

У більшості хворих обох груп вже з менархе відмічалася різні порушення менструальної функції: у 92,0 % хворих I групи і у 81,8 % — II.

Дебют кровотечі у дівчат із ремітуючим перебігом захворювання значно частіше припадав на менархе (в I групі — 38,0 %; в II — 19,0 %; $p_{\phi} < 0,004$). Поява першої кро-

вотечі після 2 років від початку менструальної функції спостерігалася в 1,5 раза частіше у підлітків II групи (в I групі — 24,0 %; в II — 35,5 %; $p = 0,05$). У більшості хворих обох груп кровотечі починалися у термін менструації, тобто носили характер менорагій (у 72,0 % пацієнток I групи і у 60,0 % — II).

Більш ніж у половини дівчаток із ПМК фізичний розвиток був гармонічним. Майже у треті хворих реєструвалися різні відхилення з боку маси тіла і тільки близько 7,0 % мали порушення зросту. При зіставленні параметрів фізичного розвитку середні груп встановлено, що у дівчаток із ремітуючим перебігом кровотечі частіше зустрічався дефіцит маси тіла, ніж її надмірність (24,5 проти 10,2 %; $p_{\phi} < 0,02$). При вивченні тих же параметрів в залежності від віку виявлена певна різниця у хворих із ремітуючим перебігом кровотечі. Тільки в молодшому віці у них спостерігалася надмірна маса, в 3 рази частіше зустрічалася високорослість, ніж низькорослість.

Статевий розвиток, який відповідав паспортному віку, відмічався з однаковою частотою в обох групах і становив в середньому 72,0 %. Випередження його на 2 роки і більше реєструвалося у 26,0 % хворих I групи і у 21,7 % — II, відставання в 3 рази рідше відмічалася у підлітків із ремітуючими кровотечами (2,0 проти 6,4 %). Серед старших дівчат по відношенню до молодших достовірно частіше реєструвався статевий розвиток, відповідний паспортному віку (у I групі 90,9 проти 66,7 %; $p_{\phi} < 0,001$; у II групі 82,5 проти 66,9 %; $p_{\phi} < 0,001$). Більш ніж третина хворих молодшого віку випереджала у своєму розвитку перевесниць (у I групі 33,3 %, у II — 28,8 %). 9,1 % дівчат старшого віку I групи і 17,5 % дівчат II групи відставали від перевесниць у статевому розвитку. Порівнявши фізичний розвиток і статевий, виявлено суттєві відмінності, які стосувалися збільшення відсотка хворих з погіршенням фізичного розвитку при випередженні або ретардації статевого дозрівання при ремітуючих кровотечах і тільки при відставанні статевого розвитку у дівчат II групи. Дефіцит маси тіла переважав над її надмірністю при нормальному статевому розвитку і його ретардації у підлітків обох груп. При випередженні статевого розвитку питома вага дівчат зі збільшенням маси тіла та її недостатністю зустрічалася з однаковою частотою у хворих як I групи, так і II.

Вивчено вік хворих в період початку менструальної функції. Менархе найчастіше відмічалася у 12–14 років (I група —

92,0 %, II — 93,1 %). Раннє та пізнє менархе зустрічалося в обох групах з однаковою частотою. Проте менархе у дівчат із ремітуючими кровотечами в 11 років спостерігалось в 1,8 рази частіше, а в 14–15 років вірогідно рідше, ніж у підлітків II групи ($p_0 < 0,05$). Середній вік менархе не розрізнявся і становив ($12,71 \pm 0,18$) року в I групі та ($12,78 \pm 0,09$) року — в II.

При зіставленні менструального віку дівчат-підлітків обох груп виявлено, що у дівчат із ремітуючою кровотечею він дорівнював ($11,5 \pm 1,6$) міс, а у підлітків II групи — ($15,5 \pm 1,13$) міс, що вірогідно більше ($p_0 < 0,05$).

За результатами обстеження анемія в аналізах крові у дівчат-підлітків обох груп виявлялася з однаковою частотою і становила 44,0 % в I групі і 49,7 % — в II. Однак тяжкий ступінь анемії (показники Hb від 60 до 90 г/л) відмічався лише у 2,0 % хворих I групи і у 1,9 % — II. У решти дівчат показники Hb були вище за 100 г/л. Наявність анемії реєструвалася з однаковою частотою як у молодших, так і у старших дівчат обох груп. Проте у хворих із ремітуючим перебігом кровотечі анемія II ступеня зустрічалася тільки у молодших дівчаток (2,6 %), а у підлітків II групи — в старшій віковій групі (12,5 %) і частіше при кровотечах до 2 тиж. Ідентичні зміни відмічались і у рівні тромбоцитів. Найчастіше його зниження реєструвалося при кровотечах до 2 тиж у підлітків старшого віку II групи і при кровотечах тривалістю більше 4 тиж у хворих молодшого віку I групи.

Скоріше за все це пов'язано з тим, що в молодшому віці адаптаційні можливості організму не в змозі забезпечити швидке реагування на негативні явища, тобто на кровотечу, а хворі з ремітуючим перебігом захворювання, як правило, звертаються за допомогою через 4–6 тиж від початку кровотечі. Збільшення анемії та тромбоцитопенії у старших дівчат II групи при кровотечі до 2 тиж скоріше за все зумовлена великою інтенсивністю самої кровотечі, а також тим, що через 3–5 діб кровотечі настає «гідремічна фаза компенсації», коли в кровообіг потрапляє багато тканинної рідини і відновлюється первинний об'єм судинного русла.

Проаналізувавши УЗ-показники органів малого таза, нами виявлено, що неза-

лежно від клінічних проявів захворювання гіпоплазія матки відмічалася лише у 2,3 % хворих I групи і у 0,9 % — II. Однак більш ніж у половини хворих реєструвалося збільшення її розмірів (у I групі — у 62,8 %, у II — у 55,3 %). Майже у кожній другій дівчині обох груп спостерігалось збільшення площі М-ехо, персистенція фолікулів, які не досягли овуляторної зрілості, фолікулярні кісти в одному або обох яєчниках значно частіше відмічались у хворих із ремітуючим перебігом кровотечі (32,5 проти 18,4 %, $p_0 < 0,03$). Причому ця закономірність спостерігалася лише при кровотечах, які починалися як менорагії. При метрорагіях питома вага дівчат із персистуючими фолікулами або кістами яєчників в обох групах була однаковою. У підлітків II групи значно частіше співпадала наявність збільшеного М-ехо і персистуючого фолікула в яєчниках (61,9 проти 42,9 %, $p_0 < 0,01$), незалежно чи то була мено-, чи метрорагія. При персистенції фолікулів відбувається тривалий вплив естрогенів на гормонально-залежний орган матки, що спричинює розвиток гіперпластичних процесів в ендометрії.

Таким чином, ремітуючі кровотечі мають певні особливості перебігу, які стосуються дебюту захворювання, тривалості кровотечі, фізичного розвитку, УЗ-показників. Все це необхідно враховувати при призначенні відповідних терапевтичних заходів.

Висновки

1. Вперше виниклі маткові кровотечі в пубертатному віці мають певні відмінності за клінічним перебігом. У третини хворих вони мають ремітуючий характер.

2. У підлітків із ремітуючими кровотечами дебют захворювання значно частіше припадає на менархе, кровотечі носять характер менорагії, тривалість їх становить понад 4 тижнів.

3. У 80 % хворих із ремітуючим перебігом кровотечі порушення фізичного розвитку співпадають з розладами статевого дозрівання, на відміну від хворих з іншими вперше виниклими кровотечами, у яких найбільші зміни фізичного розвитку реєструвалися тільки при ретардації статевого.

4. У 32,6 % дівчат ремітуючі кровотечі перебігають на тлі персистенції фолікулів в одному або обох яєчниках, що значно частіше, ніж в групі порівняння.

Список літератури

1. Кузнецова М.Н. Патология репродуктивной системы в период ее становления: Руководство по эндокринной гинекологии; Под. ред. Е.М. Вихляевой. М.: МИА, 2000. 765 с.

2. Грузева Т.С. Вивчення репродуктивного здоров'я населення України: Методичні підходи та програма дослідження. Стан репродуктивного здоров'я в Україні та шляхи його покращання. К., 2002: 117–118.

3. Гуркин Ю.А. Гинекология детей и подростков. СПб.: Фолиант, 2000. 582 с.

4. Чебан В.І. Профілактичні основи формування та корекції репродуктивного здоров'я. Врач. дело 2002; 5: 97–101.

5. Сандова Р.А. Нарушения менструального цикла в периоде полового созревания. МРЖ. 1999; 7, 18.

6. Айламазян Э.К., Беляева Т.В. Теория и практика общей экологической репродуктологии. Журн. акушерства и женских болезней 2000; 3: 8–10.

7. Палагусенец А.Ю. Патология пубертатного периода у девочек, родившихся с крупной массой тела. Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики. К.–Луганськ, 2002; 7: 115–118.

8. Хурасеева А.Б., Хурасеева Б.В. Физическое развитие девочек, родившихся с задержкой внутриутробного развития и макросомией. Новые технологии в диагностике и терапии гинекологических заболеваний и нарушений полового развития у девочек: Сб. тр. науч.-практ. конф. М., 2005: 66–67.

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ВПЕРВЫЕ ВОЗНИКШИХ ПУБЕРТАТНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

В.А. Дынный

Обследовано 209 девочек-подростков с впервые возникшими пубертатными маточными кровотечениями (ПМК), что позволило установить особенности их клинического течения. Согласовано, что у трети девочек-подростков с впервые возникшими маточными кровотечениями последние имеют ремитирующий характер. Они чаще всего возникают у девочек, масса тела при рождении которых составляла больше 4 кг. Матери этих больных значительно чаще в анамнезе страдали нарушениями менструального цикла по типу дисфункциональных маточных кровотечений. Установлено, что для девушек с ремитирующими кровотечениями свойственно объединение нарушений физического и полового развития. Среди отклонений физического развития у них преобладала недостаточность массы тела. Только при опережении полового созревания наблюдалась высокорослость. Несмотря на одинаковый паспортный возраст и средний возраст менархе, они имели больший менструальный возраст, потому что у них чаще менархе наступало в 11 лет и достоверно реже — в 14–15 лет. Ремитирующие кровотечения, как правило, начинаются в первый год становления менструальной функции, более чем у трети этих больных с менархе и у большинства в срок менструации. Течение этих кровотечений значительно чаще, чем других впервые возникших, наблюдается на фоне персистирующих фолликулов в яичниках.

Ключевые слова: маточные кровотечения, пубертат, физическое, половое развитие, продолжительность кровотечения, анемия, эхосонаграфия органов малого таза.

THE CHARACTER OF THE CLINICAL COURSE OF INITIAL PUBERTAL UTERINE BLEEDINGS

V.O. Dynnik

Examination of 209 adolescent girls with PUB made it possible to establish diversity in the course of the disease. It was registered that in the girls with initial bleedings in a third they were of remittent character. They began more often in the girls with birthweight over 4 kg. Mothers of our patients suffered from menstrual function disorders of DUB type. Tall body height was most characteristic of the girls with remittent bleedings (RB) and premature sexual development. Among older girls no persons with excessive weight were registered. Physical development disorders were characteristic of all kinds of sexual maturation disturbances in our patients when compared with other patients in which physical development changes were registered only in SDD. Despite the same passport age and average age of menarche menstrual age in girls with RB was longer, as their menarche onset was registered at 11 years. RB, as a rule, started at the first year of menstrual function formation simultaneously with menarche in a third of the girls, and in the rest of the patients they began at menstrual terms. The course of such bleedings was observed more frequently against the background of persistent follicles in the ovaries.

Key words: uterine bleedings, puberty, physical and sexual development, duration of the bleeding, anemia, echosonography of small pelvis organs.

Поступила 23.05.05

СТОМАТОЛОГІЯ

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЧИННИКІВ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА СТАБІЛЬНІСТЬ ЗУБНИХ ПРОТЕЗІВ, ЩО ОПИРАЮТЬСЯ НА ІМПЛАНТАТИ. ПОВІДОМЛЕННЯ 1

В.П. Неспрядько, П.В. Куц

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

Проведено обстеження 240 хворих у віці від 18 до 70 років, що звернулися в стоматологічну клініку НМУ ім. О.О. Богомольця з бажанням бути запротезованими незнімними конструкціями з опорою на імплантати. Досліджено фактори стабілізації, які впливають на підвищення ефективності денทัลної імплантації. Розроблена нова оригінальна комплексна схема оцінки факторів стабілізації, що впливають на підвищення ефективності денทัลної імплантації.

Ключові слова: імплантація, зубні протези, остеоінтеграція, фактори стабільності.

Часткова втрата зубів є одним з найбільш поширених станів зубощелепної системи, які потребують заміщення їх різними видами зубних протезів [1, 2]. Відсутність зубів у бічних ділянках означає не тільки дефіцит функції жування, а й втрату стабільної висоти прикусу, що в подальшому може спричинити патологічні зміни у скронево-нижньощелепних суглобах (СНЩС), м'язах, пародонті [3].

Причиною невдач найчастіше є незадовільна біостабільність імплантату. В процесі функціонування зубощелепної системи він зазнає значних осьових і згинаючих навантажень, які передаються на опорну кістку. Недосконалість конструктивних рішень, фізико-механічних властивостей матеріалу, з якого виготовлено імплантат, а також нераціональне протезування призводять до виникнення ділянок надмірної концентрації напружень в кістці, які перевищують поріг її фізіологічної міцності. Такі нефізіологічні навантаження призводять до резорбції кістки і, в кінцевому результаті, до втрати імплантату [4–6].

Таким чином, сучасні уявлення про фактори, які визначають стабільність зубних протезів, що опираються на імплантати, численні, різноманітні, іноді суперечать один одному. Тому ми вважаємо за необхідне систематизувати їх та запропонувати підходи індивідуального лікування (протезування), дати рекомендації щодо надійності, довговічності конструкцій на імплантатах.

Матеріал і методи. Для вирішення поставлених мети і завдань проведено комплексне обстеження 240 пацієнтів віком від 18 до 70 років, які звернулися в стоматологічну клініку НМУ ім. О.О. Богомольця з бажанням протезуватися незнімними конструкціями з опорою на імплантати. При комплексному обстеженні були виявлені протипоказання до імплантації у 108 осіб (з ендокринними захворюваннями, захворюваннями серцево-судинної системи, ревматичної природи, захворюваннями кісткової тканини, нестабільною психікою та ін.), 40 пацієнтам було відмовлено в імплантації у зв'язку з недостатнім об'ємом кісткової тканини та поганою гігієною порожнини рота.

У 92 пацієнтів (53 чоловіки та 39 жінок) клінічна ситуація у порожнині рота дозволяла застосувати імплантацію як метод лікування. Також під нашим спостереженням знаходилось 33 пацієнти, яких запротезовано зубними протезами на імплантатах в інших клініках з терміном їх функціонування 5–9 років. Всі хворі були розподілені на 6 вікових груп.

При стоматологічному обстеженні хворих, що потребують протезування конструкціями з опорою на імплантати, проводили функціональний аналіз зубощелепної системи, який полягає в оцінці прикусу, оклюзійних контактів зубних рядів на діагностичних моделях, аналізі рухів нижньої щелепи в регульованому артикуляторі, пальпації суглобів, жувальних м'язів.

Співвідношення зубних рядів фіксували за допомогою прикусних валиків та оцінювали на моделях, встановлених горизонтально на столі. Паралельно проводили аналіз співвідношень зубних рядів на гнатостатичних моделях щелеп, які орієнтували за допомогою лицьової дуги Rotofix Facebow («Girrbach», Німеччина).

Для реєстрації стану тканин пародонту використовували індекси: CPI — комунальний пародонтальний (ВООЗ, 1997 р.), індекс гінгівіту Silness-Loe (1967 р.). Гігієнічний стан порожнини рота оцінювали за допомогою індексу Green-Vermillion OHI-S (1964 р.). В комплексному обстеженні застосовували рентгенологічні методи дослідження: оглядову рентгенографію, прицільну рентгенографію зубів, рентгенографію СНЩС, комп'ютерну томографію (КТ), — для визначення стану власних зубів, особливостей архітекtonіки кісткової тканини в беззубих ділянках альвеолярних частин щелеп; топографії нижньощелепного каналу; верхньощелепних пазух та носової порожнини, зміщення суглобових головок, деформації суглобових елементів та інших патологічних змін. КТ проводили на ортопантомографі Ortophos DS («Sirona», Німеччина).

Жувальні поверхні відсутніх зубів відновлювали з урахуванням напрямків «оклюзійного компаса», який демонструє траєкторію рухів опірної бугра зуба-антагоніста по жувальній поверхні однойменного зуба. За допомогою «оклюзійного компаса» визначали центричні напрямки (сковзання по центру, протрузійне зміщення), ексцентричні напрямки (латеротрузійні рухи, мезіотрузійне зміщення з урахуванням величини ISS), рівень розташування оклюзійної площі і напрямок осі майбутнього імплантату, положення абатмента, його розміри та напрямок його осі.

Установку 245 імплантатів робили з дотриманням загальнохірургічних правил. Були використані імплантати систем: T.B.R. («Sudimplant», Франція) — 74, Q-Implant («Trinon», Німеччина) — 63, ZL («Dura-plant», Німеччина) — 17, Radix (Беларусь) — 43, Vitarplant (Україна) — 31, власної розробки — 17, виготовлені з титанового сплаву Ti 6 Al-4V (BT-6) відповідно до вимог міжнародного стандарту ISO 5832/3-78 та стандарту США AS TM 136-84. Імплантати даної системи дозволені до використання в стоматологічних клініках (висновок головного санепідуправління МОЗ України № 5.05.07 — 133/4245 від 28.08.2001). Якість продукції підтверджено «Свідоцтвом про державну реєстрацію» МОЗ Украї-

ни 74/202. Вміст хімічних елементів в даному сплаві такий: Ti — 89,4 %; Al — 6 %; V — 4 %; Fe — 0,3 %; O — 0,2 %; N — 0,05 %; C — 0,08 %; H — 0,015 %.

Постійне протезування здійснювали в залежності від якості (типу) кістки — безпосередньо після хірургічного етапу, відстрочено — 1 міс, протокольно: 2–3 міс на нижній щелепі, 5–6 — на верхній.

Результати та їх обговорення. Попередню оцінку вірогідності успіху імплантації визначали на підставі сукупності даних про стан загального здоров'я пацієнта, топографію та величину дефектів зубних рядів, стан оклюзії та кісткової тканини щелеп, рівень гігієни порожнини рота.

Для того щоб виявити фактори, які є основними для стабільності імплантату, нами проаналізовано результати зубного протезування з опорою на імплантати, отримані ускладнення та причини їх виникнення.

Встановлено, що протягом першого півроку після імплантації найчастіше спостерігалось запалення ясен в ділянці оперативного втручання до встановлення ортопедичної конструкції.

Крім того, не у всіх пацієнтів нам вдавалось досягти загоєння рани первинним натягом. У 14 випадках в післяопераційному періоді спостерігалось утворення норичь в проекції встановлених імплантатів. На нашу думку, це було результатом недостатньо ретельного вимивання кров'яного згустка з імплантату вже після його встановлення до фіксації заглушки. Ревізія рани, промивання імплантату антисептиком з подальшим ушиванням рани наглухо в усіх випадках дозволяли ліквідувати це ускладнення.

Клінічні прояви запалення ясенної манжетки протягом першого року після встановлення супраконструкції спостерігалось у 13 пацієнтів навколо 19 імплантатів. Запалення ясенної манжетки навколо імплантату за нашими спостереженнями значною мірою зумовлене рівнем гігієни порожнини рота, незадовільний стан якої і був виявлений у даній групі пацієнтів.

При запальних процесах тканин пародонту в усіх випадках спостерігалась поява ясенної кишень, при цьому слизова оболонка вільно відходила від поверхні імплантату. Діаметр зміненої запаленням слизової на 1–2 мм перевищував діаметр імплантату. Клінічно такий стан супроводжувався кровоточивістю, виділенням ексудату, болем при накушуванні та неприємним запахом з ділянки імплантації.

Лікування запального процесу в ділянці ясенної манжетки у всіх випадках поляга-

ло в інстиляціях в ясенну кишеню 0,025 % розчину хлоргексидину. Пацієнтам призначали полоскання розчином фурациліну, хлоргексидину, перманганату калію в домашніх умовах. Для формування атрофічного рубцювання періімплантної слизової оболонки застосовували рідину Ходоровича.

Якщо через тиждень запальні явища не зникали, застосовували ін'єкції антибіотика (ампіцилін, лінкоцин) один раз на день протягом тижня. Рекомендували аплікації на ділянку запалення пасти «Метрогил дента» та антибіотика пролонгованої дії атиридокс, що наносився у вигляді лікувальної пов'язки, яка розсмоктувалася протягом 3–4 днів.

Динаміка ясенного запалення навколо імплантатів протягом перших 2–3 років після встановлення супраконструкції виявила стійку тенденцію до збільшення. Так, протягом 2-го року спостережень запальний процес було виявлено вже у 15 пацієнтів навколо 23 імплантатів, протягом 3-го року — у 19 пацієнтів навколо 29 імплантатів. Протягом 4–5-го року функціонування супраконструкції кількість запальних процесів мала стійку тенденцію до зменшення.

Іншим ускладненням, що спостерігалось у пацієнтів, був періімплантит, який поєднував ознаки запалення слизової оболонки навколо імплантату та супроводжувався утворенням кісткової кишені навколо імплантату.

У всіх випадках періімплантит супроводжувався больовими відчуттями при накушуванні та перкусії, циркулярним набряком та гіперемією слизової навколо імплантату діаметром до 2 мм, ексудацією. Об'єктивно при зондуванні СРІ-зондом визначали кісткову кишеню глибиною 2–4 мм, що підтверджувалося рентгенологічним дослідженням.

Лікування періімплантиту полягало в першочерговому видаленні грануляцій з кісткової кишені (скалером або кюретажною ложкою) з подальшою інстиляцією тетрацикліну на ранову поверхню в кишеню на турунді. Після усунення запальних явищ застосовували кістковопластичні препарати (Bio-oss, Bio-Gen, Cerasorb).

В результаті лікування періімплантит було ліквідовано у 5 пацієнтів. Однак у 3 пацієнтів протягом першого року після оперативного втручання було видалено 3 імплантати. Слід зазначити, що у всіх пацієнтів, у яких довелося видаляти по одному імплантату, було інтегровано декілька імплантатів, і ті, що залишалися, були в задовільному стані. Це свідчить про те, що недостат-

ня гігієна порожнини рота не була вирішальним фактором, що спричинив видалення імплантатів, хоча й відіграла значну роль в підтриманні періімплантиту.

Встановлено зв'язок між рухомістю імплантату та наявністю періімплантиту: при глибині кісткової кишені до 2 мм рухомість може бути відсутня або 1-го ступеня, при більшій глибині кишені спостерігається рухомість 2–4-го ступеня, однак у всіх випадках, коли є рухомість імплантату, можна впевнено передбачити наявність періімплантиту.

Повторно перевіряли рухомість імплантату на етапі протезування, перед тим як зашнурували формувачі ясен, потім — кожних півроку функціонування системи кістка–імплантат–супраконструкція.

Виявлена динаміка втрати імплантатів залежно від часу їх функціонування, на нашу думку, може бути пов'язана зі зміною домінуючого фактора, що призводить до рухомості імплантату. На початкових етапах це можуть бути віддалені наслідки помилок при хірургічному втручанні (невірна осьова орієнтація імплантату, травмування чи вторинне інфікування імплантатного ложа), неадекватна оклюзія супраконструкції, що призводить до втрати імплантату у відносно короткі терміни функціонування (до 2 років). Після цього настає період відносного спаду втрати імплантатів, оскільки залишаються ті конструкції, що були адекватно заплановані та відповідно реалізовані.

Наступний пік втрати імплантатів починається після 4 років їх функціонування. Найчастіше це зумовлено вторинними факторами, а саме: погіршенням оклюзійної ситуації у зв'язку з пошкодженням облицювання на протезах та нерівномірною стертістю власних зубів в інших ділянках зубних рядів, сколами кераміки, виникненням вторинних зубощелепних деформацій, травматичних вузлів, а також — погіршенням показників якісного та кількісного стану кістки (резорбція, остеопороз). Тому контроль за станом супраконструкції та оклюзійними співвідношеннями в цілому є важливим профілактичним заходом, що попереджує втрату імплантату.

Незважаючи на ретельність, з якою ми підходили до формування оклюзійної поверхні супраконструкцій в середньоанатомічних артикуляторах, при аналізі оклюзійних співвідношень в регульованих артикуляторах і безпосередньо в порожнині рота виявлено їх незадовільний стан у 27 випадках протягом 1-го року функціонування супраконструкцій. У більшості випадків це

були ексцентричні супраконтакти (19 випадків), які вдавалося усунути пришліфовуванням оклюзійної поверхні, не знімаючи протезної конструкції.

Однак у 6 випадках було виявлено центричні супраконтакти, які спричиняли зміщення нижньої щелепи і, відповідно, неадекватні за силою та напрямком горизонтальні сили навантаження на імплантат, а у 2 випадках — неправильне визначення центрального співвідношення щелеп для виготовлення супраконструкцій. Для усунення таких оклюзійних порушень пришліфовування було б недостатньо, тому у всіх 8 випадках супраконструкції було знято й замінено на нові, виготовлені в регульованих артикуляторах з урахуванням гнатовстатичної орієнтації щелеп та індивідуальних параметрів артикуляції кожного пацієнта.

Протягом 2-го року виявлено 5 випадків оклюзійного перевантаження імплантатів в процесі диспансерного спостереження пацієнтів. У випадках, коли ми спостерігали явища періімплантиту, резорбції чи рухомість імплантату, з метою виявлення причин розвитку такого стану детально оцінювали стан гігієни порожнини рота та оклюзійних співвідношень. Таким чином і було виявлено ексцентричні супраконтакти, після усунення яких шляхом пришліфовування ситуація навколо опорних імплантатів радикально поліпшилася. Це дозволяє стверджувати, що саме оклюзійне перевантаження було головним етіологічним чинником періімплантиту та резорбції.

Наші спостереження узгоджуються з даними літератури [2, 3, 7] про те, що у випадках зустрічних металокерамічних протезів з опорою на імплантати їх оклюзійна поверхня потребує періодичної корекції у зв'язку з фізіологічною стертістю інших ділянок зубного ряду і супраоклюзією на протезах.

Вивчивши стан супраконструкцій, термін функціонування яких становив від 4 до 9 років, виявили, що оклюзійні порушення в ці строки найчастіше пов'язані зі сколами облицювального шару пластмаси чи фарфору, які у 7 випадках були виправлені прямими реставраціями, а в решті випадків супраконструкції були замінені на нові.

Таким чином, оклюзійні порушення в різні строки функціонування системи імплантат–супраконструкція мають різне походження. Протягом перших 2 років ці порушення зумовлені неадекватним моделюванням оклюзійної поверхні супраконструкції. Починаючи з 3-го року і протягом наступних років переважають оклюзійні порушення, пов'язані з проблемами в інших

ділянках зубних рядів (нові зубні протези, стертість, реставрації, видалені зуби).

Установка імплантатів не по осі була лише у 12 випадках. Вона зумовлена тим, що хірургічний етап проводився до методики планування імплантації в регульованих артикуляторах із застосуванням оклюзійно-хірургічного шаблону.

У період від 5 до 10 років дії супраконструкцій на імплантатах нами спостерігалися такі негативні чинники, які призводили до видалення імплантату:

- незадовільна гігієна порожнини рота;
- порушення оклюзії;
- запалення ясенного краю;
- поломки імплантатів, абатментів.

Переломи протезів та імплантатів спостерігалися при використанні всіх конструкцій внутрішньокісткових імплантатів, які ми застосовували. При використанні 2-етапних циліндричних та гвинтових імплантатів типовою є поломка гвинтів, що фіксують надясенну частину, тобто абатмент, до самого імплантату.

При використанні внутрішньокісткових 1-етапних титанових імплантатів частіше спостерігається перелом тіла імплантату, який відбувався в типовому місці — в ділянці шийки, тобто відламувалась головка імплантату, а внутрішньокісткова частина його залишалась в кістковій тканині щелепи. Питання щодо видалення імплантату вирішувалось індивідуально в кожному конкретному випадку.

Основними факторами, які враховувалися при вирішенні питання відносно тактики щодо зламаного імплантату, були такі: наявність або відсутність болю в зоні зламаного імплантату, розвиток запального процесу в м'яких тканинах, стан кісткової тканини, що оточує імплантат, анатомо-топографічні умови в зоні імплантату — близькість нижньощелепного каналу або дна верхньощелепної пазухи, ступінь порушення функції жування в результаті перелому імплантату, можливість виготовлення нової ортопедичної конструкції, не видаляючи внутрішньокісткову частину зламаного імплантату.

На підставі урахування всіх цих факторів застосовано тактику лікування, при якій ми використовували декілька варіантів:

- видалення частини мостоподібного протеза, що спиралася на головку імплантату (разом зі зламанною головкою);
- видалення імплантату та після загоєння рани протезування традиційними методами;
- видалення імплантату й операція введення нового імплантату, тобто реімплантація.

За нашими спостереженнями перелом імплантату завжди призводив до різкого порушення в розподілі навантаження між іншими опорами ортопедичної конструкції. В результаті відбувався або їхній перелом, або резорбція кісткової тканини внаслідок перевантаження.

Переломи імплантатів та конструкцій, фіксованих на них, спостерігались не тільки в результаті травми, але й при значному жувальному навантаженні на імплантати.

Окрім переломів протезів досить частим ускладненням, яке спостерігалось, було руйнування опорних зубів під мостоподібними протезами і розцементування останніх.

Виникнення ускладнень ми пов'язуємо з рядом причин:

- невірне визначення показань щодо імплантації або помилковий вибір типу імплантату;

- недостатнє обстеження пацієнта до операції, що не дозволило виявити супутні захворювання, про які пацієнт не сповістив при зборі анамнезу або не знав;

- порушення нормального загоєння операційної рани внаслідок:

- а) недостатнього охолодження кісткової тканини на етапі формування ложа для імплантату;

- б) довготривалості операції (при переломі інструментів та їх пошуку в рані збільшувалась тривалість операції);

- в) недотримання пацієнтом гігієнічного догляду за порожниною рота в післяопераційному періоді.

Результати вивчення причин виникнення ускладнень в ранні строки і наш практичний досвід дозволяють стверджувати, що при активному хірургічному та медикаментозному лікуванні в більшості випадків вдається усунути ранні післяопераційні ускладнення. Саме аналіз причин виникнення ускладнень дозволив нам сформулювати основні фактори стабільності імплантатів.

В результаті аналізу ускладнень, причин їх розвитку та термінів їх виникнення ми виділили 10 основних груп факторів, що впливають на стабільність протезів на імплантатах.

В порядку послідовності урахування виділених факторів, в першу чергу, ми з'ясували і враховували загальний стан здоров'я пацієнта, що передбачало виявлення конституційних особливостей організму, хронічних запальних процесів, патологічних станів різних органів та систем організму.

Серед захворювань, при яких використання імплантатів неможливо, на першо-

му місці захворювання серцево-судинної системи — стани після інфаркту міокарда, ішемічна хвороба серця 2–3-го ступеня; на другому — ендокринні захворювання — цукровий діабет, тиреотоксикоз; ревматичні захворювання; системне ураження кісткової тканини; новоутворення. Також було відмовлено в імплантації 9 пацієнтам, аналіз крові яких свідчив про наявність активного запального процесу в організмі, 7 особам у зв'язку з вираженими алергічними реакціями на анестетики та інші препарати і 5 особам у зв'язку з вираженою неадекватністю психоемоційного стану з характерними ознаками неврозу.

Згідно з нашими спостереженнями, що узгоджуються з даними В.Л. Параскевича (2000 р.), до чинників ризику щодо імплантації ми зарахували такі періоди життя пацієнтів, як вагітність (4 особи), вік жінок після 45 років (60 жінок, 24,6 %) внаслідок зміни гормонального тла, похилий вік (17 пацієнтів, 6,97 %), коли шанси на успіх імплантації можуть бути нижчими через зменшення інтенсивності обмінних процесів.

Оклюзійна поверхня повинна моделюватися з урахуванням бокового навантаження на опору і у зв'язку з цим перевагу слід віддавати моделюванню з контактом не верхівок горбків з центральними ямками, а з трьохточковими контактами схилів горбків, при скорочених горбках.

Відновлення фронтальної групи зубів з опорою на імплантати здійснювали з перекриттям нижньої фронтальної групи зубів рівно на стільки, щоб при сагітальному русі нижньої щелепи схили горбів жувальної групи зубів роз'єднувалися без зіткнень схилів горбів-антагоністів. Не слід моделювати виражені піднебінні горбики, оскільки надалі можуть виникнути труднощі при очищенні та гігієні порожнини рота.

У всіх супраконструкціях проміжну частину слід моделювати не дотичну із слизовою оболонкою ясен. З естетичних міркувань дану конструкцію можна застосовувати в бічних ділянках зубної дуги. При такій конструкції протеза, порівняно з іншими, значно зменшується утворення зубного нальоту. Найбільш оптимальною, на нашу думку, є грушоподібна форма зубів.

Для стабілізації статичних та динамічних оклюзійних контактів доцільно використовувати провізорні конструкції, за допомогою яких:

- формується оклюзійна поверхня;
- захищається маргінальний пародонт;
- адаптується кісткова тканина до навантаження.

Висновки

1. Довговічність конструкцій на імплантатах залежить від багатьох факторів, які впливають на їх стабільність. На 1-му році визначальними є: стан загальносоматичного здоров'я пацієнта, вірно визначені показання до імплантації, ретельне планування імплантації та наступного протезування, дотримання техніки хірургічного втручання. Найбільш частими ускладненнями на 1-му етапі спостереження (від моменту операції до 1 року після неї) є розходження країв рани (3,29 %), утворення гематом (2,68 %), некроз і секвестрація (0,86 %), часткове оголення внутрішньокісткової частини імплантатів (0,69 %).

2. У подальшому на функціонування імплантатів впливають гігієна порожнини рота, своєчасна корекція оклюзійної поверхні, контроль якості альвеолярної кістки та періімплантитних тканин, у віддалені терміни — своєчасна заміна супраконструкції на імплантатах і контроль за оклюзійними співвідношеннями всіх ділянок зубних рядів. На 2-му етапі спостережень (від 1 року до 5 років після операції) характерними ускладненнями були часткове оголення

внутрішньокісткової частини імплантатів (1,04 %), переломи протезів (0,43 %), руйнування опорних зубів під мостоподібними протезами (0,61 %) і розцементування їх (0,78 %). Як наслідок цих ускладнень з'являлась рухомість імплантатів і біль в зоні імплантатів (0,52 %), рецидивуючі запальні процеси та резорбція кісткової тканини навколо імплантату (0,61 %).

3. При моделюванні оклюзійної поверхні мостоподібного протеза з опорою на імплантати загальна жувальна площа протеза повинна бути зменшена до 4/5 відносно жувальної площі антагоністів. При цьому перевагу слід віддавати двом типам взаємовідношень з антагоністами: бугор–бугор або трьохточковий контакт вершин опорних і направляючих бугрів не з центральними ямками фісур, а зі схилами бугрів; бугри повинні моделюватися скороченими.

4. Гігієнічний стан порожнини рота є визначальним на всіх етапах функціонування системи кістка–імплантат–протез. Успіх імплантації залежить не тільки від індивідуальної, а й від систематичної професійної гігієни порожнини рота, що дозволяє запобігти кістковій резорбції та періімплантититу.

Список літератури

1. *Копейкин В.Н.* Руководство по ортопедической стоматологии. М., 1993. 525 с.
2. *Неспрядько В.П., Клітинський Ю.В., Куц П.В.* Сучасні принципи формування функціональної оклюзії при встановленні протезів з опорою на імплантати. Новини стоматології 2002; 1: 7–13.
3. *Пантелеев В.Д.* Артикуляционные дисфункции ВНЧС (Этиология, патогенез, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Смоленск, 2002. 42 с.
4. *Бенуар Фр., Рангер Бо.* Факторы риска в стоматологической имплантологии. М.: Азбука, 2004. 181 с.
5. *Параскевич В.Л.* Дентальная имплантология. Основы теории и практики. Мн.: Юнипресс, 2002. 368 с.
6. *Linkow L.J., Rinaldi A.W.* The significance of «fibre-osseous integration» and «osseointegration» in endosseous dental implants. Int. J. Oral Implantol. 1987; 4 (2): 41–46.
7. *Заблоцкий Я.В.* Протезирование дефектов зубных рядов несъемными конструкциями с использованием имплантатов: особенности клинических этапов и временная реабилитация. Зубное протезирование 2003; 1 (2): 8–18.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СТАБИЛЬНОСТЬ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ, КОТОРЫЕ ОПИРАЮТСЯ НА ИМПЛАНТАТЫ. СООБЩЕНИЕ 1

В.П. Неспрядько, П.В. Куц

Проведено обследование 240 больных в возрасте от 18 до 70 лет, которые обратились в стоматологическую клинику НМУ им. А.А. Богомольца с желанием быть протезированными несъемными конструкциями с опорой на имплантаты. Исследованы факторы стабилизации, влияющие на повышение эффективности дентальной имплантации. Разработана новая оригинальная комплексная схема оценки факторов стабилизации, влияющих на повышение эффективности дентальной имплантации.

Ключевые слова: имплантация, зубные протезы, остеоинтеграция, факторы стабильности.

CLINICAL-LABORATORIAL ESTIMATION OF FACTORS WHICH AFFECT ON STABILITY OF DENTURE WITH SUPPORT ON IMPLANTS

V.P. Nespryadko, P.V. Kuts

240 patients aging from 18 to 70 were inspected. The dissertation is devoted to the study of stability factors influencing the increase of dental implantation efficiency. They addressed to dental clinic of BNMU willing to be fitted with irremovable constructions based on implants. The complex circuit of inspection was applied. The new original complex scheme of estimation stability factor that affect on increase of efficiency of dental implantation is developed.

Key words: implantation, dental prosthetic limbs, osteointegration, stability factors.

Поступила 03.03.05

ЗАБОЛЕВАНИЕ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

В.И. Куцевляк, Е.Г. Ярошенко

Харьковский государственный медицинский университет

Проведено исследование состояния твердых тканей зубов у детей в возрасте 1–3 лет с декомпенсированной и субкомпенсированной формами кариеса на фоне дисплазии соединительной ткани.

Ключевые слова: *твердые ткани зуба, генетически обусловленная патология, дисплазия, соединительная ткань, дети.*

В современной стоматологии проблема кариеса и его осложнений у детей остается актуальной. Стоматологи-педиатры отмечают тенденцию к выраженному росту распространенности и интенсивности кариеса временных зубов у детей [1–3].

По данным Э.М. Кузьминой [4, 5], среди детей младшей возрастной группы (от 1 года до 3 лет) распространенность кариеса временных зубов составляет 79 %.

Современная стоматологическая наука уделяет большое внимание изучению механизмов взаимосвязи состояния твердых тканей зубов, пародонта и слизистой оболочки полости рта и функции внутренних органов и систем организма в норме и при патологических изменениях [6–9], но эти процессы исследовали у детей старшей возрастной группы — 7–14 лет. Стоматологические заболевания в настоящее время трактуют с позиции ведущего значения эндогенных факторов в патологических механизмах их развития. Все больше авторов [10, 11] придерживаются мнения о том, что в основе развития большинства стоматологических заболеваний лежат патологические процессы, развивающиеся в связи с заболеваниями внутренних органов и систем. В эту группу, по данным академика А.И. Рыбакова (1980 г.), может быть включено 90 % заболеваний челюстно-лицевой области. Кафедрой стоматологии детского возраста при Саратовском государственном медицинском университете [9] изучен стоматологический статус у детей в возрасте 9–14 лет с диагнозом хронического гастродуоденита. Кроме того, изучено состояние органов полости рта у детей с хроническим гломерулонефритом на кафедре стоматологии детского возраста Белорусско-

го государственного медицинского университета [10]. В ходе обследования детей в возрасте 7–14 лет с патологией почек выявлены значительные изменения стоматологического статуса. Так, описаны отдельные симптомы челюстно-лицевой патологии при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, системной склеродермии, патологии слюнных желез [12]. Также учеными Полтавы изучена кариесогенная ситуация в полости рта у детей 7–15 лет при диффузных заболеваниях соединительной ткани [13].

Итак, все указанные обследования органов полости рта и твердых тканей зубов проводились детям с отягощенным соматическим статусом в возрасте от 5 лет и старше.

Взаимосвязь состояния твердых тканей зубов у детей раннего возраста и состояния внутренних органов и систем в современной специальной литературе не описана.

Известно, что патогенетический механизм многих заболеваний детей определяется особенностями течения внутриутробного периода развития. Патологическое течение беременности в первом триместре приводит к патологии развития плода (задержке внутриутробного развития, внутриутробной гипоксии, гидроцефалии), а неблагоприятные наследственные факторы — к патологии развития твердых и мягких тканей зубочелюстной системы в виде гипо- или аплозии эмали, несовершенного амело-, дентиногенеза, аномалии формы зубов и т. д. [14]. Неблагоприятные факторы второго триместра нарушают процессы минерализации зачатков, что совпадает по времени с минерализацией скелета плода, обуславливая после прорезывания зубов большую их кариесвосприимчивость.

Твердые ткани зубов развиваются из мезенхимы и эктодермы, этим отмечается связь твердых тканей зубов с соединительной тканью. Как утверждают педиатры, в последние годы возрос интерес к изучению патологии соединительной ткани. Существует группа заболеваний, связанных с врожденной патологией соединительной ткани, проявляющейся снижением ее прочности. Такую аномалию структуры принято обозначать термином «дисплазия».

Состояние зубочелюстной системы у детей 1–3 лет с патологией соединительной ткани в доступной литературе не описано.

В связи с этим целью наших исследований явилось изучение состояния зубочелюстной системы у детей младшей возрастной группы с генетически обусловленной патологией соединительной ткани.

Объекты и методы. Обследована слизистая оболочка полости рта (состояние слизистой оболочки полости рта и твердых тканей зубов) и определена интенсивность кариеса по Т.Ф. Виноградовой у 30 детей в возрасте от 1 года до 3 лет г. Харькова и Харьковской области.

Все дети были обследованы на кафедре генетики ХГМУ. Данные исследования представлены в таблице.

Интенсивность кариеса зубов с патологией соединительной ткани у детей в возрасте 1–3 лет

Пол	Интенсивность кариеса ($X \pm x$)	Осложненные формы кариеса ($X \pm x$)	Патология соединительной ткани	
			почек	печени
Девочки (n=14)	5,29±0,64	1,72±0,60	8	7
Мальчики (n=16)	5,06±0,24	2,25±0,53	9	8

В результате обследования выявлено, что у 2 девочек и 3 мальчиков наблюдались патологические изменения как в печени, так и в почках. Заболевания печени и желчевыводящих путей проявлялись в виде диффузных изменений, периваскулярной инфильтрации, перегиба желчного пузыря, полнокровия печени. В почках патологические изменения наблюдались в виде дисметаболических нефропатий как одной, так и двух почек, тубулопатий, периваскулярной инфильтрации, диспластических изменений почек, пиелоектазий.

Список литературы

1. Елизарова В.М., Смирнова М.Н., Рзаева Т.А. Проблема роста осложненного кариеса у детей младшего возраста. *Детская стоматология* 1998; 1: 25–27.
2. Коралева Г.М., Хацкевич Г.А. Особенности лечения кариеса зубов у дошкольников Санкт-Петербурга и результаты проведения профилактических мероприятий. Там же: 20–24.
3. Леонтьев В.К. Кариес зубов — сложные и нерешенные проблемы. *Новое в стоматологии* 2003; 6: 6–7.

В результате стоматоскопии выявлено, что состояние слизистой оболочки и десен находится в пределах возрастных норм, временные зубы прорезывались в физиологические сроки.

Состояние твердых тканей зубов характеризовалось системной гипоплазией, множественным поражением зубов кариесом (в группе временных фронтальных зубов чаще поражается пришеечная область и вестибулярная поверхность, а в группе моляров — вся жевательная поверхность, т. е. плоско-стой кариес), причем у большинства детей практически отсутствовали коронки фронтальных верхних зубов, дентин светлый, желтоватый, при зондировании был размягчен и легко удалялся пластами, при этом легко вскрывалась пульповая камера. У детей наблюдались преимущественно хронический фиброзный пульпит, хронический гранулирующий периодонтит. Клиническая картина подтверждалась рентгенологическими исследованиями. При хроническом гранулирующем периодонтите наблюдалась деструкция костной ткани с нечеткими границами, вовлечением в процесс фолликулов постоянных зубов. Иными словами, в полости рта формировался очаг хронического сепсиса.

Выводы

1. Интенсивность и распространенность кариеса зубов у детей младшего детского возраста связана с наличием генетически обусловленной патологии соединительной ткани.
2. У детей раннего возраста с генетически обусловленной патологией соединительной ткани кариозный процесс характеризуется молниеносным течением с нарушением целостности коронок зубов, с осложнением в виде хронического фиброзного пульпита, хронического гранулирующего периодонтита, хронического гранулирующего остита.

4. Кузьмина Э.М. Ситуационный анализ стоматологической заболеваемости как основа планирования программы профилактики: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1995: 19–23.
5. Виноградова Т.Ф. Стоматология детского возраста. М.: Медицина, 1987. 216 с.
6. Корчак Т.Е., Бойченко Т.Е., Корчак Л.Ф., Лепорская Л.Б., Харченко В.Н. Изменения в полости рта у детей при общесоматических заболеваниях. М., 1982. 32 с.
7. Никитенко В.А., Шатунов В.П., Блох Д.А. Выявление групп риска заболеваний внутренних органов у стоматологических больных. Стоматология 1993; 2: 27–29.
8. Шугля Л.В. Состояние органов полости рта у детей с хроническим гастродуоденитом. Здоровье Белоруссии 1991; 36: 10–13.
9. Короткова А.П., Суетенков Д.В., Лепилин А.В., Сироткин Е.А. Диагностическое значение стоматологического статуса и электролитного состава ротовой жидкости при неспецифических хронических гастродуоденитах у детей. Стоматология детского возраста и профилактика 2002; 3: 52–54.
10. Мельниченко Э.М., Белик Л.П. Состояние органов полости рта у детей с хроническим гломерулонефритом. Стоматология 2002; 2: 52–54.
11. Симонова М.В., Гринин В.М., Насонова В.А., Робустова Т.Г. Особенности поражения зубов и пародонта при ревматических заболеваниях. Стоматология 2002; 2: 15–19.
12. Гусейнова Т.Г. Зубочелюстная система при коллагеновых заболеваниях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1972. 42 с.
13. Падалка И.А. Клинико-патогенетические аспекты кариеса и обоснование его профилактики у детей при кариесогенной ситуации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Полтава, 1992. 36 с.
14. Быков В.Л. Гистология и эмбриология органов полости рта. СПб.: Спец. лит-ра, 1999: 153–176.

ЗАХВОРЮВАННЯ ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З ГЕНЕТИЧНО ЗУМОВЛЕНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

В.І. Куцєвляк, О.Г. Ярошенко

Проведено дослідження стану твердих тканин зубів у дітей у віці 1–3 років з декомпенсованою та субкомпенсованою формами карієсу на тлі дисплазії сполучної тканини.

Ключові слова: *тверді тканини зуба, генетично обумовлена патологія, дисплазія, сполучна тканина, діти.*

DISEASES OF TOOTH HARD TISSUES AT CHILDREN OF EARLY AGE WITH GENETIC STIMULATED PATHOLOGY OF CONNECTIVE TISSUE

V.I. Kuztviak, E.G. Iaroshenko

Investigation of tooth hard tissues' condition at children of 1–3 year old with decompensated and subcompensated forms of caries, which accompanied by connective tissue dysplasia, have been carry out.

Key words: *tooth hard tissues, genetic stimulated pathology, dysplasia, connective tissue, children.*

Поступила 21.02.05

ГІГІЄНА

ХІМІЧНІ СПОЛУКИ
ЯК ВИРОБНИЧІ ЧИННИКИ МАЛОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ
У СУЧАСНОМУ ВИРОБНИЦТВІ НАТУРАЛЬНОЇ ШКІРИ

*І.В. Завгородній, Є.Г. Іванюк, Н.М. Ткачук,
В.М. Петюніна, Р.О. Бачинський*

Харківський державний медичний університет

Проведено оцінку шкідливих хімічних факторів у виробництві натуральної шкіри на Вознесенському (Миколаївської області) відкритому акціонерному товаристві «ВОЗКО». Встановлено, що хімічні шкідливості є одним з провідних в структурі комплексу несприятливих факторів. Особливості стадії обробки шкіряної сировини та апаратурного забезпечення технологічного процесу визначають наявність на початкових етапах технологічного процесу аміаку і сірководню, на завершальних — розчинників органічної природи. Реальні концентрації хімічних факторів виробничого середовища, як правило, несуттєво перевищують гранично-припустимі, що дозволяє віднести цей вид виробничих шкідливостей до факторів малої інтенсивності. Разом з тим односпрямованість дії ряду речовин визначає можливість підсумовування їхніх ефектів при комбінованій дії і, як наслідок, появи виробничо-обумовлених зрушень у стані здоров'я працюючих.
Ключеві слова: виробництво натуральної шкіри, шкідливі хімічні фактори, гранично-припустимі концентрації.

Обґрунтування напрямків попереджувально-активної тактики профілактики виробничо-обумовлених захворювань у робітників різних галузей народного господарства потребує отримання та аналізу даних щодо характеру виробничих шкідливостей, зокрема оцінки якісних і кількісних характеристик шкідливих виробничих чинників хімічної природи. Останнім часом у наукових дослідженнях провідних вітчизняних вчених у галузі промислової токсикології [1] звертається увага на можливий вплив на організм людини чинників малої інтенсивності, до розряду яких можуть належати чинники хімічної природи.

Аналіз літературних даних довів підвищення питомої ваги хімічних шкідливостей у структурі комплексу виробничих чинників, що впливають на організм працюючих [2–4]. Так, у виробництві жорстких шкір [5] у повітрі робочої зони виявляється аміак, сірководень, сірчана кислота, фенол, окис вуглецю (II), пил змішаного вмісту, а також такі сполуки органічної природи, як метакрилова кислота, метилметакрилат, метилакрилат, формальдегід, бутилацетат та ін. Виконання оздоблювальних операцій обумовлює надходження у повітря робочої

зони складних ефірів оцтової кислоти, хрому (при шліфуванні шкіри), ксилолу [6], а також органічних речовин: бутилацетату, акрилової кислоти, формальдегіду, метилового спирту [7].

У зв'язку з цим метою даного фрагмента комплексних досліджень була оцінка якісного вмісту і кількісних характеристик шкідливих хімічних чинників у сучасному виробництві натуральної шкіри з урахуванням етапів виробництва та особливостей їх технологічного забезпечення.

Матеріал і методи. Дослідження проведені у виробничих цехах одного з найбільших за об'ємом виробництва та номенклатурою товарної шкіри підприємств України з обробки натуральної шкіряної сировини — Вознесенського (Миколаївської області) відкритого акціонерного товариства «ВОЗКО». Весь спектр хімічних речовин у повітрі робочої зони визначали хімічними методами з відбором проб повітря з місць газо- і пиловидалення на поглинальні розчини і подальшим аналізом відповідно до законодавчо затверджених методів визначення.

Результати та їх обговорення. Сучасне виробництво натуральних шкір являє собою багатостадійний, переривчастий процес

обробки шкіряної сировини, який характеризується розмаїттям засобів впливу на сировину (механічний, хімічний, термічний), використовуюваного технологічного устаткування, природних і синтетичних речовин та матеріалів (барвники, дубителі, екстракти, емульсії та ін.). Особливості технологічного впливу на шкіряну сировину та напівфабрикат обумовлюють наявність відносно-відокремлених етапів виробничого процесу, а саме: процесів сортування шкіряної сировини і комплектування виробничих партій; відмочувально-зольних процесів та механічних операцій; переддубильних процесів й операцій; дубильних процесів й операцій; післядубильних процесів та операцій; сушильних й оздоблювальних операцій.

Первинна обробка шкіряної сировини сполучена з появою в повітрі робочої зони п-дихлорбензолу (антисептик та консервант) при консервуванні шкір на рівні $(30,00 \pm 0,82)$ мг/м³ (перевищення ГДК 20,0 мг/м³ у 1,5 раза) та при розкрої шкір в концентрації $(17,00 \pm 0,71)$ мг/м³, що не перевищує його припустимого рівня.

Процес зоління сировини пов'язаний з утворенням та появою в повітрі робочої зони через негерметичність барабанів або при їх розвантаженні таких газоподібних речовин, як аміак $[(22,50 \pm 1,44)$ мг/м³, перевищення ГДК 20,0 мг/м³ у 1,13 раза], сірководень $[(11,00 \pm 0,58)$ мг/м³, перевищення ГДК 10,0 мг/м³ у 1,1 раза], оксид вуглецю $[(11,80 \pm 1,18)$ мг/м³, без перевищення ГДК 20,0 мг/м³].

Наступна механічна обробка сировини — міздріння — супроводжується подальшою елімінацією та просяканням з ділянки зольних барабанів сірководню $[(26,0 \pm 1,0)$ мг/м³, перевищення ГДК у 2,6 раза], аміаку $[(14,10 \pm 0,21)$ мг/м³ без перевищення ГДК 20,0 мг/м³] та оксиду вуглецю $[(10,70 \pm 0,67)$ мг/м³ без перевищення ГДК 20,0 мг/м³].

Переддубильна обробка голини, так зване пикелювання, пов'язане з впливом на голину пикельного розчину, до вмісту якого входять як обов'язкові компоненти сірчана кислота та формальдегід (антисептик, дезодоруючий засіб). Саме вони визначалися в повітрі робочої зони при зливі пикельного розчину з барабана у концентраціях: сірчана кислота — $(1,3 \pm 0,1)$ мг/м³ (перевищення ГДК 1,0 мг/м³ у 1,3 раза), формальдегід — $(0,240 \pm 0,024)$ мг/м³ (ГДК 0,5 мг/м³).

Наступні за технологічною схемою виробництва дубильні та післядубильні процеси та операції пов'язані з постійною присутністю в повітрі робочої зони характерно-

го спектра хімічних речовин. Дублення голини в підвісних дубильних барабанах через їх неповну герметичність та низьку ефективність роботи загальнообмінної вентиляції супроводжується наявністю в повітрі робочої зони аміаку $[(33,30 \pm 1,97)$ мг/м³, перевищення ГДК у 1,67 раза], сірководню $[(12,30 \pm 1,03)$ мг/м³, перевищення ГДК у 1,2 раза], сірчистого ангідриду $[(20,5 \pm 0,5)$ мг/м³, перевищення у 2,1 раза]. Були присутніми також сірчана кислота $[(0,75 \pm 0,05)$ мг/м³] та оксид хрому $[(0,240 \pm 0,024)$ мг/м³ за Cr⁺³], рівні яких не перевищували ГДК (1,0 мг/м³).

Аналогічним (за винятком оксиду хрому) був спектр хімічних сполук у повітрі робочої зони на етапі віджимання шкіри. Його складовими частками були аміак на рівні $(26,50 \pm 0,87)$ мг/м³ (перевищення ГДК у 1,33 раза), сірчистий ангідрид у концентрації $(17,80 \pm 1,03)$ мг/м³ (перевищення ГДК у 1,8 раза), а також сірководень та сірчана кислота у концентраціях відповідно $[(9,00 \pm 0,58)$ і $(0,80 \pm 0,06)$ мг/м³], що не перевищувало ГДК (10,0 та 1,0 мг/м³ відповідно).

Наступні операції з механічної обробки шкіри проводяться в умовах вмісту в повітрі робочої зони аміаку в концентраціях практично на рівні ГДК 20 мг/м³ (від 17,8 до 20,8 мг/м³) та сірководню в концентраціях 7,75–9,00 мг/м³ (ГДК 10,0 мг/м³). Аерозоль оксиду хрому (по Cr⁺³) визначали в повітрі робочої зони при струганні шкіри $[(0,85 \pm 0,05)$ мг/м³] та обрізці матеріалів $[(1,17 \pm 0,17)$ мг/м³, перевищення ГДК 1,0 мг/м³ у 1,17 раза].

Сірчистий ангідрид у концентрації $(10,50 \pm 1,66)$ мг/м³ (перевищення ГДК 10,0 мг/м³ у 1,1 раза) та сірчана кислота в концентрації $(0,570 \pm 0,067)$ мг/м³ (ГДК 1,0 мг/м³) визначалися в повітрі робочої зони при обрізці матеріалів внаслідок перетікання з ділянок дубильних барабанів (операція дублення голини) та віджимних пресів (операція віджимання шкір).

На етапі сушильних та оздоблювальних операцій типовими хімічними забруднювачами повітря виробничих приміщень були також аміак, сірководень, оксид вуглецю (IV). Це стосується операцій розтягування шкір на рами, вакуум-сушки та сушіння шкір в сушильних камерах з щільною завісою. У цих випадках рівні аміаку досягали або перевищували гранично-припустиму концентрацію 20,0 мг/м³ (від 17,5 до 26,5 мг/м³), концентрації сірководню коливались у межах 9,0–15,8 мг/м³ (ГДК 10,0 мг/м³), оксиду вуглецю (IV) — від 5,0 до 9,0 мг/м³ (ГДК 20,0 мг/м³).

Однією з небагатьох технологічних операцій, при виконанні яких в робочу зону ви-

дається аерозоль оксиду хрому (за Cr^{+3}), є шліфування шкіри. У цьому випадку його вміст у повітрі зони дихання шліфувальника дорівнював $(1,93 \pm 0,05)$ мг/м³, що перевищувало ГДК $1,0$ мг/м³ майже в 2 рази.

Якісно відмінним був спектр хімічних речовин, які визначалися у повітрі робочої зони при апретуванні шкіри. Нанесення апретури на поверхню шкіри супроводжувалося появою в повітрі робочої зони бутилацетату $[(34,00 \pm 1,68)$ мг/м³, ГДК $200,0$ мг/м³], бутилакрилату на рівні ГДК $10,0$ мг/м³ $[(9,63 \pm 0,49)$ мг/м³] та особливо метилакрилату, концентрація якого перевищувала ГДК $5,0$ мг/м³ в $1,45$ рази $(7,23 \pm 0,32)$ мг/м³.

Обробка спілка на апретурному агрегаті типу «Белкозин» проводиться в умовах наявності в концентраціях, що не перевищують відповідних гранично-припустимих в повітрі робочої зони, аміаку $[(17,00 \pm 1,23)$ мг/м³], сірководню $[(9,00 \pm 0,58)$ мг/м³] та оксиду вуглецю (IV) $[(6,25 \pm 0,75)$ мг/м³], які розповсюджуються з місць їх первинного утворення (ділянки відмочувально-зольних процесів та механічних операцій).

Допоміжні операції, зокрема готування хімічних розчинів, треба вважати одним з найінтенсивніших джерел забруднення повітря виробничих приміщень хімічними сполуками. У першу чергу це стосується утворення і виділення в повітря робочої зони сірководню, вміст якого значно перевищував ГДК $10,0$ мг/м³. При подачі сульфату хрому його рівень становив $(31,70 \pm 1,67)$ мг/м³ (перевищення ГДК у $3,2$ рази), при розварці сульфіді натрію — $(130,0 \pm 10,0)$ мг/м³ (перевищення ГДК у 13 разів), при готуванні вапняного молока — $(106,70 \pm 6,67)$ мг/м³ (перевищення ГДК у $10,7$ рази), при готуванні дубильного екстракту — $(37,0 \pm 1,0)$ мг/м³ (перевищення ГДК у $3,7$ рази) та при готуванні пикельного розчину — $(75,0 \pm 5,0)$ мг/м³ (перевищення ГДК у $7,5$ рази). При всіх вказаних операціях за винятком готування дубильного екстракту в повітрі робочої зони визначався аміак у концентраціях від $16,7$

до $28,0$ мг/м³. Перевищення ГДК аміаку $20,0$ мг/м³ реєструвалося при готуванні пикельного розчину $[(28,00 \pm 1,23)$ мг/м³] та розварці сульфіді натрію $[(21,70 \pm 1,67)$ мг/м³]. Аерозоль оксиду хрому (за Cr^{+3}) (ГДК $1,0$ мг/м³) був присутнім у повітрі робочої зони при подачі сульфату хрому $[(3,40 \pm 0,23)$ мг/м³] та готуванні дубильного екстракту $[(3,80 \pm 0,15)$ мг/м³]. Використання сірчаної кислоти (ГДК $1,0$ мг/м³) при готуванні дубильного екстракту та пикельного розчину обумовлювало її появу в повітрі робочої зони в концентраціях $(2,90 \pm 0,07)$ мг/м³ (перевищення ГДК у $2,9$ рази) та $(2,40 \pm 0,23)$ мг/м³ (перевищення ГДК у $2,4$ рази) відповідно. Мурашина кислота у концентрації $(0,7 \pm 0,1)$ мг/м³ (ГДК $1,0$ мг/м³) визначалась в повітрі робочої зони при готуванні пикельного розчину.

Висновки

1. Гігієнічно-значущими у структурі комплексу несприятливих виробничих чинників сучасного шкіряного виробництва є хімічні сполуки неорганічного та органічного походження на рівнях, які, як правило, не суттєво (від $1,1$ до $3,2$ рази) перевищують відповідні гранично-припустимі значення. Це дозволяє з урахуванням загальної санітарно-гігієнічної ситуації у виробництві натуральної шкіри віднести хімічні сполуки до розряду чинників малої інтенсивності (за винятком сполук хрому, рівні яких за Cr^{+3} перевищують відповідні ГДК у $3,2$ – 13 разів).

2. Односпрямованість дії деяких хімічних сполук створює можливість підсумування ефектів при їхньому комбінованому впливі, що може призвести до виникнення виробничо-обумовлених зрушень у стані здоров'я працюючих.

3. Встановлено якісні особливості присутності шкідливих хімічних речовин залежно від стадії опрацювання шкіряної сировини (на початкових етапах аміак, сірководень, на завершальних — розчинники органічної природи).

Список літератури

1. *Трахтенберг І.М.* Пріоритетні аспекти фундаментальних досліджень у токсикології. Тези доп. II з'їзду токсикологів України, 12–14 жовтня 2004 р. К., 2004: 8–9.
2. *Облакулов У.О., Александрова В.А., Курбанова С.Т., Осипова Н.Д.* Гигиеническая характеристика воздушной среды в некоторых цехах кожевенного завода: Актуальные вопросы гигиены и профпатологии в условиях научно-технического прогресса. Ташкент, 1980: 202.
3. *Синицына Е.Л.* Основные вопросы гигиены труда и состояние здоровья рабочих зольных и дубильных цехов кожевенных заводов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1966. 17 с.
4. *Шакиров Т.А.* Оздоровление условий труда в кожевенной промышленности в связи с ее химизацией. Гигиена труда и проф. заболевания 1986; 10: 44–46.
5. *Шакиров Т.А.* Об улучшении санитарно-гигиенических условий труда на кожевенных заводах. Казан. мед. журн. 1974; 2: 83–84.

6. *Макшанова Е.И.* Условия труда рабочих отделочного цеха завода хромовых кож. *Здравоохранение Белоруссии* 1976; 5: 42–44.

7. *Шакиров Т.А.* К применению показателя окисляемости воздуха для санитарной оценки воздушной среды в производстве хромовых кож. *Казан. мед. журн.* 1977; 58, 4: 92–93.

ХИМИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ МАЛОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ В СОВРЕМЕННОМ ПРОИЗВОДСТВЕ НАТУРАЛЬНОЙ КОЖИ

И.В. Завгородний, Е.Г. Иванюк, Н.М. Ткачук, В.Н. Петюнина, Р.О. Бачинский

Проведена оценка вредных химических факторов в производстве натуральной кожи на Вознесенском (Николаевской области) открытом акционерном обществе «ВОЗКО». Установлено, что химические вредности являются одними из ведущих в структуре комплекса неблагоприятных факторов. Особенности стадии обработки кожевенного сырья и аппаратурного обеспечения технологического процесса определяют наличие на начальных этапах технологического процесса аммиака и сероводорода, на завершающих — растворителей органической природы. Реальные концентрации химических факторов производственной среды, как правило, несущественно превышают предельно-допустимые, что позволяет отнести этот вид производственных вредностей к факторам малой интенсивности. Вместе с тем однонаправленность действия ряда веществ предопределяет возможность суммирования их эффектов при комбинированном действии и, как следствие, возникновения производственно-обусловленных сдвигов в состоянии здоровья работающих.

Ключевые слова: производство натуральной кожи, вредные химические факторы, предельно-допустимые концентрации.

CHEMICAL COMPOUNDS AS INDUSTRIAL FACTORS OF SMALL INTENSITY IN MODERN PRODUCTION OF A NATURAL LEATHER

I.V. Zavgorodniy, E.G. Ivanyuk, N.M. Tkachuk, V.M. Petiynina, R.O. Bachinskiy

The estimation of harmful chemical factors in manufacture of a natural leather on Voznesensk (Nikolaev region) open joint-stock company «Vozko» is carried out. It was established, that harmful chemicals are one of the main components in structure of a complex of adverse factors. Peculiarities of a stage of processing of tanning raw material and hardware maintenance of technological process, determine the presence of ammonia and hydrogen sulphide on initial stages of technological process, and organic solvents — on finishing stages. The real concentrations of chemical factors of industrial environment, as a rule, do not exceed limits essentially. This fact allows to classify this kind of industrial chemicals as factors of small intensity. At the same time, the one-orientation of action of a number of substances predetermines the possibility of summation of their effects at the combined action and, as a consequence, occurrence of industrial-caused shifts in a state of workers health.

Key words: production of a natural leather, harmful chemical factors, limit allowable concentrations.

Поступила 22.03.05

ІМУННА СИСТЕМА ЯК ПОКАЗНИК ДОНОЗОЛОГІЧНОГО СТАНУ РОБІТНИКІВ ВИРОБНИЦТВА МЕДИЧНОГО СКЛА

І.А. Пловецька

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Вивчено імунний статус робітників виробництва медичного скла за допомогою моноклональних антитіл. Робітники основних професій виробництва були розподілені в залежності від професійного стажу. Розподіл за віком та професією в кожній стажовій групі відбувся рівномірно. Визначено, що зміни, які відбулися в імунному статусі, мали імуносупресивний характер і виявлялися вірогідними змінами в клітинних та гуморальних ланцюжках імунітету. Найбільші зміни були відмічені у робітників зі стажем до 10 років та 11–20 років.

Ключові слова: виробництво медичного скла, імунний статус, професійний стаж.

Вплив комплексу чинників оточуючого та виробничого середовища на здоров'я робітників виявляється при дослідженнях складних за шкідливостями галузях промисловості, таких як хімічні та суміжні їм: кольорова та чорної металургії, нафтопереробної, пластмасової, скляної, фарфорової та ін. Всі вони сполучають такі виробничі забрудники, як найрізноманітніші хімічні речовини, пил, шум, підвищена температура, електромагнітні поля, вібрація [1, 2].

В такому випадку виникає таке питання: які донозологічні або нозологічні стани можна вважати визначальними. Відомо, що донозологічним показником стану здоров'я вважають зниження імунного статусу, що призводить до підвищення загальної захворюваності [3, 4].

Через це обстеження з оцінкою імунного статусу працюючого контингенту в умовах несприятливої дії виробничого середовища спрямоване на ранню діагностику імунозалежних передпатологічних станів на донозологічному етапі [2, 5].

Метою нашого дослідження було вивчення показників імунного статусу робітників Полтавського заводу медичного скла в залежності від стажу роботи.

Матеріал і методи. Імунний статус вивчали у 27 робітників основних професій виробництва медичного скла чоловічої статі за допомогою моноклональних антитіл.

Технологічний процес виробництва медичного скла складається з декількох етапів. На дільниці цеху № 1 відбувається змішування та збирання шихти, розгартювання шихти складальниками. На даному етапі діють такі чинники виробництва, як низька температура повітря взимку, протяги, висока заповиленість, фізичні перенаванта-

таження. До вмісту шихти входять сода, пісок, селітра, бура, крейда, глинозем. ГДК соди становить 2 мг/м³, тоді як її рівень на робочому місці — 20–65 мг/м³, ГДК піску — 1 мг/м³, на робочому місці — 8–18 мг/м³.

Готова шихта або бите скло завантажується в піч для варки. Подрібнення скла, при якому робочі зазнають впливу вібрації, здійснюють засипальники шихти. Температура поблизу печі — 40 °С, концентрація пилу шихти становить 5–6 мг/м³, при ГДК — 1 мг/м³.

Зварене в печі скло через спеціальний отвір витягують витягальники по виготовленню скляних трубок і дроту, які зазнають впливу високої температури (50 °С), короткочасно — інфрачервоного випромінювання, пилу скла до 2–3 мг/м³, шуму — до 83 дБ.

Таким чином, шкідливими для здоров'я цеху № 1 факторами є пил піску, соди, скла, низька та висока температура повітря, вібрація, інфрачервоне випромінювання, шум, фізичне перенавантаження.

В цеху № 1 склотрубка пакується пакувальниками і надходить в цех № 2 для виробництва ампул, де оператором склоформуючих машин здійснюється оплавка склотрубки, формування ампул. У виробничому процесі також беруть участь налагоджувальники розміру продукції і слюсарі з ремонту технічного обладнання. На даній дільниці в цеху діють такі шкідливі фактори, як променеве тепло, висока температура — 38 °С, шум до 87 дБ, пил скла до 3 мг/м³ при ГДК — 1 мг/м³.

Отже, в цеху № 2 існують такі шкідливості: променеве тепло, висока температура, пил скла, фізичне перенавантаження.

Готові ампули надходять до наступної дільниці, де вимірвальники вимірюють

пробірки та піпетки водою, калібровщики спеціальним калібром відбирають склотрубки, пакувальники пакують ампули для транспортування до споживача. Умови праці на даному етапі наближаються до нормальних.

Визначили субпопуляційний вміст лімфоцитів периферійної крові за допомогою моноклональних антитіл [6]. Контролем слугували норми, затверджені реєстраційним посвідченням № 9/5/96 МОЗ Російської Федерації для набору моно- та поліклональних антитіл для визначення Т-, В-лімфоцитів, Т-кілерів, супресорів і НК-лімфоцитів людини методом імунофлюоресценції («Статус»), наказ МОЗ України № 1 від 04.01.2001. Імуноглобуліни класу А, G, М визначали методом радіальної дифузії в гелі [7]. Імунологічні дослідження проводили на базі центральної науково-дослідної лабораторії УМСА.

Робітники основних професій були розподілені за тривалістю роботи в умовах виробництва медичного скла: 1-ша група — 10 робітників зі стажем до 5 років; 2-га — 8 робітників зі стажем від 11 до 20 років; 3-тя — 9 робітників зі стажем більше 20 років.

Розподілення в групах за професіями та віком відбулося рівномірно.

Результати. При співставленні контрольних даних та показників 1-ї групи відмітили вірогідне зниження субпопуляції Т-лімфоцитів CD4⁺ в 1,8 раза, що позначилося на вірогідному зниженні співвідношення CD4⁺/CD8⁺ в 2,03 раза (табл. 1). В гуморальному ланцюжку імунітету відбулося вірогідне зниження концентрації IgG в 1,6 раза в порівнянні з показником контрольної групи (табл. 2).

В 2-й групі спостерігалось вірогідне зниження популяції Т-лімфоцитів CD3⁺ в 1,38 раза. В гуморальному ланцюжку імунітету від-

Таблиця 1. Показники клітинного імунітету робітників виробництва медичного скла в залежності від стажу ($M \pm m$)

Показник		Контрольні дані	Група 1 (n=10)	Група 2 (n=8)	Група 3 (n=9)
Лейкоцити, тис/мкм		4,5±0,4	9,74±0,49	9,94±0,30	9,18±1,08
Лімфоцити	%	18,3±1,7	21,80±2,14	23,50±2,74	22,20±2,44
	тис/мкм	1,2±0,1	2,03±0,14	2,71±0,56	1,94±0,14
CD3	%	72,0±7,0	63,5±4,11	52,13±4,45 [#]	58,80±4,81
	тис/мкм	1,26±0,04	1,31±0,15	0,91±0,15 [#]	1,11±0,07
CD4	%	39,8±5,0	22,11±2,45*	35,75±2,68	34,00±2,19
	тис/мкм	0,90±0,03	0,36±0,06*	0,63±0,07	0,77±0,04
CD8	%	23,4±1,5	23,30±2,59	29,25±2,09	15,60±1,15 [@]
	тис/мкм	0,42±0,03	0,31±0,07	0,36±0,06	0,26±0,04 [@]
CD16	%	12,0±6,0	8,10±2,49	16,50±3,80	15,20±1,84
	тис/мкм	1,9±0,1	0,19±0,03	0,18±0,03	0,16±0,02
CD20	%	9,0±0,1	10,30±1,27	11,13±2,85	13,80±2,58
	тис/мкм	1,8±0,7	2,10±0,05	2,20±0,05	1,27±0,07
CD4/CD8		2,2±0,1	1,08*±0,43	1,24±0,06	1,37±0,16 [@]
CD3/CD20		7,7±0,6	6,04±1,70	6,9±0,5	6,80±0,67

Примітка. Тут і в табл. 2 вірогідність різниці між показниками контрольної групи та: * 1-ї; # 2-ї; @ 3-ї групи.

Таблиця 2. Показники гуморального імунітету робітників виробництва медичного скла ($M \pm m$)

Показник	Контрольні дані	Група 1 (n=10)	Група 2 (n=8)	Група 3 (n=9)
IgA, г/л	1,64±0,10	2,14±0,32	2,40±0,39	2,00±0,52
IgM, г/л	2,22±0,36	1,73±0,97	1,30±0,34 [#]	1,45±0,30
IgG, г/л	10,33±0,74	6,40±0,71*	6,90±0,71 [#]	8,08±1,71
ФН	47,94±3,04	56,50±5,36	51,25±5,46	48,4±4,2

булося вірогідне зниження концентрації IgG в 1,48 раза та концентрації IgM в 1,6 раза.

В 3-й групі спостерігалось зниження концентрації CD8⁺ в 1,5 раза, імунорегуляторного індексу в 1,6 раза. Концентрація IgM мала лише тенденцію до зниження.

Таким чином, тривалість роботи в умовах виробництва медичного скла позначається на імунному статусі, характер якого — імуносупресивний. Найбільшого впливу зазнають робітники зі стажем до 10 років та 11–20 років.

Список літератури

1. *Голенков А.К.* Влияние производственных и экологических факторов на кроветворную и иммунную системы (обзор литературы). Гигиена труда и проф. заболевания 1991; 11: 37–39.
2. *Виноградов Т.И. и др.* Оценка влияния факторов окружающей среды на иммунологическую активность организма: Метод. рекомендации. К.: Киев. НИИ общей и коммунальной гигиены им. Марзеева, 1988. 23 с.
3. *Дранник Г.Н.* Клиническая иммунология и аллергология. Одесса: Астро Принт, 1999. 604 с.
4. *Проданчук Н.Г., Мудрый И.В.* Эколого-гигиенические проблемы охраны окружающей среды и здоровья человека на современном этапе. Довкілля та здоров'я 2000; 4: 2–5.
5. *Пловецька І.А.* Розповсюдженість захворювань органів дихання серед працівників скляної промисловості. Проблеми еколог. та мед. генетики і клін. імунології 2001; 5: 273–277.
6. Иммунологические методы; Под ред. Г. Фриммеля. М.: Медицина, 1998. 472 с.
7. Посібник з експериментально-клінічних досліджень біології та медицини; Під ред. І.П. Кайдашева. Полтава, 1996. 271 с.

ИММУННАЯ СИСТЕМА КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ДОНОЗОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ РАБОЧИХ ПРОИЗВОДСТВА МЕДИЦИНСКОГО СТЕКЛА

И.А. Пловецкая

Изучен иммунный статус рабочих производства медицинского стекла с помощью моноклональных антител. Рабочие основных профессий производства были разделены в зависимости от профессионального стажа. Распределение согласно возраста и профессии в каждой стажевой группе произошло равномерно. Определено, что изменения, которые произошли в иммунном статусе, носили иммуносупрессивный характер и выражались достоверными изменениями в клеточных и гуморальных цепочках иммунитета. Наибольшие изменения были отмечены у рабочих со стажем до 10 лет и 11–20 лет.

Ключевые слова: производство медицинского стекла, иммунный статус, профессиональный стаж.

IMMUNE SYSTEM AS AN INDEX OF DONOSOLOGIC CONDITION OF WORKERS IN MEDICAL GLASS PRODUCTION

I.A. Plovetska

There was studied the immune status of medical glass production workers with the help of monoclonic antibodies. Workers of main professions were divided depending on the record of service. Distribution according to the age and profession in each length of service group was even. It was determined, that alterations which took place in the immune status had immunosuppressive character and showed reliable changes in cellular and humoral chains of immunity. Most changes were observed in workers with 10 and 11–20 years of record of work.

Key words: medical glass production, immune status, length of service.

Поступила 28.03.05

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

ВИВЧЕННЯ ПРОТИПАРОТИТНОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ,
ЩЕПЛЕНИХ ВАКЦИНОЮ MMR
ВИРОБНИЦТВА ІНДІЙСЬКОГО ІНСТИТУТУ СИРОВАТОК

*І.П. Колеснікова, Л.М. Чудна, С.І. Брижата, О.І. Поліщук,
В.І. Задорожна, І.Л. Маричев, С.В. Оберемко, В.В. Василенко*

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ
Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України
Закарпатська обласна санітарно-епідеміологічна станція*

Вивчено імунологічну ефективність щеплення вакциною MMR виробництва Індійського інституту сироваток через 6 міс після вакцинації 54 дітей 12–15-місячного віку та ревакцинації 39 дітей 6–7 років. Сероконверсія по паротитному компоненту вакцини становила 88,89 % у групі первинно серонегативних дітей раннього віку та 89,75 % — у групі первинно серонегативних дітей 6–7 років. Сприйнятливими до паротитної інфекції залишилися 10,75 % імунізованих дітей. У високих концентраціях антитіла проти вірусу паротиту визначалися у 33,32 % обстежених дітей 12–15-місячного віку та у 35,89 % обстежених 6–7-річного віку.

Ключові слова: комбінована вакцина, кір, епідемічний паротит, краснуха, імуногенність.

Одним з найперспективніших напрямків вакцинопрофілактики, що вже давно виправдав себе у багатьох країнах світу, є застосування високоефективних комбінованих вакцин. Зокрема, комбіновану вакцину для профілактики кору, епідемічного паротиту та краснухи (MMR) застосовують у 43 країнах-членах ВООЗ. У 19 країнах для вакцинації застосовують моновакцини, а для ревакцинації — тривакцину MMR [1]. У країнах-членах ВООЗ використовують різні препарати, різні схеми імунізації, первинну імунізацію та ревакцинацію проводять в різні терміни. З метою профілактики епідемічного паротиту використовують вакцини, які містять різні штами вірусу епідемічного паротиту. В Західній Європі найчастіше застосовують вакцину зі штаму Jeril Linn, однак у 3 країнах ще донедавна використовували вакцину зі штаму Rubini, про яку відомо, що вона має більш низьку імуногенність та ефективність, у деяких країнах використовують вакцини зі штаму Urabe AM 9. Однією з комбінованих вакцин для профілактики кору, епідемічного паротиту та краснухи є вакцина MMR виробництва Індійського інституту сироваток, яка містить живий атенуований вірус епідеміч-

ного паротиту зі штаму Ленінград-3-Загреб. Але ця вакцина є новим для України препаратом, тому дослідження її імунологічної ефективності є актуальним для вітчизняної профілактичної медицини.

Матеріал і методи. Дослідження напруженості проти паротитного імунітету у щеплених вакциною MMR виробництва Індійського інституту сироваток проводили у 54 дітей, імунізованих цим препаратом у 12–15 міс, та у 39 школярів, ревакцинованих у 6–7-річному віці. Діти досліджуваних груп за даними анамнезу на епідемічний паротит не хворіли, з джерелом інфекції не контактували, першокласники були раніше імунізовані ЖПВ зі штаму Ленінград-3 згідно з Календарем профілактичних щеплень. Але з метою виявлення можливих відмінностей у рівні післящеплювального імунітету у дітей різного віку до досліджуваних груп були залучені лише первинно серонегативні особи.

Рівень проти паротитного імунітету визначали у всіх дітей напередодні імунізації та через 6 міс потому. Протягом цього часу всі діти на епідемічний паротит не хворіли, в епідемічному осередку паротитної інфекції не перебували.

Напруженість протипаротитного імунітету у дітей, щеплених вакциною MMR виробництва Індійського інституту сироваток, оцінювали за допомогою тест-системи для визначення імуноглобулінів класу G проти вірусу паротиту (Virus IgG — ELISA-Quantitative, Hamburg). Серонегативними вважалися сироватки крові, в яких вміст протипаротитних IgG був меншим, ніж 12 МО/мл.

Результати. При вивченні стану протипаротитного імунітету перед щепленням вакциною MMR виробництва Індійського інституту сироваток встановлено, що в жодному з 54 обстежених 12–15-місячних дітей протипаротитні антитіла не виявлялися. Отже, сприйнятливими до даної інфекції були всі діти досліджуваної вікової групи.

Аналіз результатів вивчення напруженості протипаротитного імунітету в групі дітей другого року життя показав, що через 6 міс після щеплення вакциною MMR виробництва Індійського інституту сироваток специфічні антитіла визначалися у крові 48 обстежених малюків.

Не імунними до вірусу епідемічного паротиту залишилися після вакцинації 6 дітей (11,11 %). Таким чином, сероконверсія у групі щеплених дітей 12–15-місячного віку становила 88,89 %. Середній рівень концентрації протипаротитних антитіл мали після імунізації більше половини дітей, а саме 55,54 %. Слід зауважити, що питома вага осіб, у котрих вміст антитіл проти вірусу паротиту коливався в межах 13–30 МО/мл становила 25,92 % і не відрізнялася від питомої ваги осіб, що мали вміст специфічних антитіл в межах 30–60 МО/мл. У 4 малюків (7,4 %) концентрація протипаротитних антитіл була в межах 60–70 МО/мл, а у 14 осіб (25,92 %) — ще більшою і перевищувала 100 МО/мл. Отже, високий рівень імунітету проти епідемічного паротиту зареєстровано у 33,32 % дітей другого року життя, щеплених вакциною MMR виробництва Індійського інституту сироваток. Середня геометрична вмісту IgG проти вірусу епідемічного паротиту в групі дітей з середнім рівнем імунітету дорівнювала 32,99 МО/мл, а в групі дітей з високим рівнем імунітету — 138,99 МО/мл. В цілому в групі дітей раннього віку, імунізованих вакциною MMR, середня геометрична вмісту протипаротитних антитіл становила 57,06 МО/мл.

Таким чином, виходячи з того, що всі 12–15-місячні діти, щеплені вакциною MMR виробництва Індійського інституту сироваток, від початку були серонегативними по відношенню до вірусу епідемічного паротиту, можна констатувати, що вакци-

нація сприяла виробленню протипаротитних антитіл у 88,89 % імунізованих цим препаратом дітей раннього віку.

Враховуючи той факт, що імунологічна ефективність ревакцинації залежить від вихідного рівня специфічного імунітету, досліджено, чи є відмінності в напруженості післявакцинального імунітету у первинно серонегативних осіб раннього віку та школярів. До даного дослідження були залучені не імунні щодо вірусу паротиту 39 школярів 6–7-річного віку.

В результаті дослідження напруженості протипаротитного імунітету, проведеного через 6 міс після ревакцинації MMR виробництва Індійського інституту сироваток, встановлено, що специфічні антитіла виявлялися у 35 дітей досліджуваної групи. Треба зазначити, що 4 дитини (10,25 %) так і залишилися серонегативними навіть після ревакцинації. Отже, сероконверсія по паротитному компоненту вакцини MMR у групі ревакцинованих дітей 6–7-річного віку становила 89,75 %. Середній рівень напруженості протипаротитного імунітету визначався у 64,11 % ревакцинованих MMR першокласників. Причому кількість осіб зі специфічними антитілами в сироватці крові у концентрації 13–30 МО/мл становила 28,2 %, а з антитілами у концентрації 30–60 МО/мл — 25,64 %, тобто різниця між цими групами була невірогідною ($p > 0,05$). Протипаротитні антитіла у високих концентраціях мали 35,89 % ревакцинованих дітей 6-7-річного віку. З них у 5 осіб (12,82 %) вміст IgG проти вірусу паротиту коливався в межах 60–70 МО/мл, а у 9 осіб (23,07 %) — був вищим за 100 МО/мл. Середня геометрична вмісту IgG проти вірусу епідемічного паротиту у групі першокласників, що після ревакцинації MMR мали середній рівень імунітету, дорівнювала 29,34 МО/мл, а в групі дітей з високим рівнем імунітету — 120,82 МО/мл. В цілому в групі дітей 6–7-річного віку, ревакцинованих MMR виробництва Індійського інституту сироваток, середня геометрична вмісту протипаротитних антитіл становила 51,58 МО/мл.

При порівнянні стану напруженості протипаротитного імунітету в групі вакцинованих та ревакцинованих дітей, які перед імунізацією були серонегативними, не виявлено вірогідних відмінностей ні в питомій вазі осіб з різною концентрацією IgG проти вірусу паротиту, ні в значеннях середньої геометричної вмісту специфічних антитіл ($p > 0,05$). Отже, сероконверсія паротитного компонента для вакцини MMR виробництва Індійського інституту сироваток становить 89,25 %.

Обговорення результатів. В останні роки постійно зростає чисельність нових комбінованих вакцин, що використовуються для профілактики інфекційних захворювань. Разом з цим серед науковців продовжується дискусія щодо вибору вакцинного штаму вірусу епідемічного паротиту, який би сприяв створенню високого рівня імунітету при низькій реактогенності. V. Usonis et al. порівняно імуногенність вакцин MMR — SB-MMR («Priorix» виробництва SmithKline Beecham Biologicals) і Merck-MMR (MMR II виробництва Merck & Co. Inc). Обстежено 4702 здорові дитини віком від 9 до 24 міс. Через 12 міс кількість серопозитивних і значення СГТ були однакові в обох групах [2]. Подібні результати були отримані при вивченні цих вакцин у Литві та Швеції [3–5].

J. Senterre, порівнюючи вакцину «Priorix» виробництва SmithKline Beecham Biologicals з MMR-вакцинами виробництва Pasteur Merieux, звертає увагу на однакову імуногенність всіх цих вакцин [6]. У Берлінському університеті при вивченні безпечності та імуногенності двох вакцин — «Priorix» (SmithKline Beecham Biologicals) і «Triviraten Berna» (Swiss Serum and Vaccine Institute) — визначено, що остання має значно меншу імуногенність паротитного компонента [6]. В Італії в результаті дослідження сироваток крові 686 дітей 12–27-місячного віку з метою порівняння імуно- та реактогенності вакцини «Priorix» і вакцини «Triviraten» встановлено, що сероконверсія для паротитного компонента становила 97,0 % для вакцини «Priorix» і лише 35,0 % — для вакцини «Triviraten», а от кількість загальних післявакцинальних реакцій для останньої вакцини була меншою [7].

Вивчення імунологічної ефективності вакцини MMR виробництва Індійського

інституту сироваток проводилося і в Індії. I. Bhargava et al. обстежено 89 дітей віком 15–24 міс для оцінки імуногенності даної вакцини. Сироватки крові були відібрані перед вакцинацією, через 1 та 4 тиж після щеплення. Антитіла класів IgG та IgM проти збудників кору, епідемічного паротиту та краснухи визначали в тесті ELISA. В результаті досліджень встановлено, що антитіла проти вірусу епідемічного паротиту класу IgG через 4 тиж після імунізації виявлені у 92 % щеплених [8].

Необхідно зазначити, що результати, отримані при дослідженні імуногенності вакцини MMR виробництва Індійського інституту сироваток, дещо відрізняються від даних, представлених фірмою-виробником при реєстрації вакцини в Україні. Так, сероконверсія по паротитному компоненту для даної вакцини, за даними виробників, становить 86,6–91,6 %.

Висновки

1. Сероконверсія для вакцини MMR виробництва Індійського інституту сироваток у групі 12–15-місячних дітей, початково серонегативних по відношенню до вірусу епідемічного паротиту, становила 88,89 %.

2. Сероконверсія для вакцини MMR виробництва Індійського інституту сироваток у групі ревакцинованих 6–7-річних дітей, початково серонегативних по відношенню до вірусу епідемічного паротиту, становила 89,75 %.

3. Вірогідних відмінностей у рівні напруженості протипаротитного імунітету після щеплення вакциною MMR виробництва Індійського інституту сироваток у дітей різного віку, первинно серонегативних до вірусу епідемічного паротиту, не виявлено.

Список літератури

1. EPI Information System. Global Summary, September 1998. WHO, Geneva, 1998.
2. Usonis V., Bakasenas V., Kaufhold A. et al. Reactogenicity and immunogenicity of a new live attenuated combined measles, mumps and rubella vaccine in healthy children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1999; 104: 42–48.
3. Usonis V., Bakasenas V., Denis M. Neutralization activity and persistence of antibodies induced in response to vaccination with a novel mumps strain, RIT 4385. *Infection* 2001; 29, 3: 159–162.
4. Gothefors L., Bergstrom E., Backman M. Immunogenicity and reactogenicity of a new measles, mumps and rubella vaccine when administered as a second dose at 12 year of age. *Scand. J. Infect. Dis.* 2001; 33, 7: 545–549.
5. Senterre J. Drug clinics. Drug of the month. A new measles-rubella-mumps vaccine (Priorix). *Rev. Med. Liege.* 1999; 104: 122–124.
6. Schwarzer S., Reibel S., Lang A.B. et al. Safety and characterization of the immune response engendered by two combined measles, mumps and rubella vaccines. *Vaccine* 1998; 16, 2–3: 298–304.
7. Crovari P., Gabutti G, Giammanco G. et al. Reactogenicity and immunogenicity of a new combined measles-mumps-rubella vaccine: results of a multicentre trial. *The Cooperative Crop for Study of MMR vaccine.* *Vaccine* 2000; 18, 5: 2796–2803.
8. Bhargava I., Chhapparwal B.C., Phadke M.A. et al. Immunogenicity and reactogenicity of indigenously produced MMR vaccine. *Indian. Pediatrics.* 1995; 32, 9: 983–388.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОПАРОТИТНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ, ПРИВИТЫХ ВАКЦИНОЙ MMR ПРОИЗВОДСТВА ИНДИЙСКОГО ИНСТИТУТА СЫВОРОТОК*И.П. Колесникова, Л.М. Чудна, С.И. Брижата, О.И. Полищук, В.И. Задорожная, И.Л. Маричев, С.В. Оберемко, В.В. Василенко*

Изучена иммунологическая эффективность прививки вакциной MMR производства Индийского института сывороток через 6 мес после вакцинации 54 детей 12–15-месячного возраста и ревакцинации 39 детей 6–7 лет. Сероконверсия по паротитному компоненту вакцины составила 88,89 % в группе изначально серонегативных детей раннего возраста и 89,75 % — в группе изначально серонегативных детей 6–7 лет. Восприимчивыми к паротитной инфекции остались 10,75 % иммунизированных детей. В высоких концентрациях антитела против вируса паротита определялись у 33,32 % обследованных детей 12–15-месячного возраста и у 35,89 % обследованных 6–7-летнего возраста.

Ключевые слова: комбинированная вакцина, корь, эпидемический паротит, краснуха, иммуногенность.

THE STUDY OF ANTI-PAROTITIS IMMUNITY IN CHILDREN VACCINATED WITH MMR PRODUCED BY INDIAN SERA INSTITUTE*I.P. Kolesnikova, L.M. Chudna, S.I. Brijata, O.I. Polischuk, V.I. Zadforojna, I.L. Marichev, S.V. Oberemko, V.V. Vasilenko*

Immunological efficacy of MMR vaccine produced by Indian Sera Institute 6 months after vaccination of 54 children aged 12–15 months and revaccination of 39 children aged 6–7 years was studied. Seroconversion of parotitis component of the vaccine was 88,89 % in the group of initially seronegative children of early age and 89,75 % in the group of initially seronegative children aged 6–7 years. 10,75 % of immunized children were susceptible to parotitis infection. High concentrations of antibodies against parotitis virus was determined in 33,32 % in the investigated children aged 12–15 months and in 35,89 % children aged 6–7 years.

Key words: combinative vaccine, measles, epidemic parotitis, rubella, immunogenicity.

Поступила 14.02.05

**РОЗРОБКА КОМБІНОВАНОГО МЕТОДУ
ІМУНІЗАЦІЇ ПРОТИКАШЛЮКОВИМИ ПРЕПАРАТАМИ***О.Б. Колоколова, Є.М. Бабич, Л.Г. Везуб, Ю.М. Краснопольський**Інститут мікробіології і імунології ім. І.І. Мечникова АМН України, м. Харків*

Вивчено можливості використання одержаного методом екстракції ЕДТANa₂, ацелюлярного антигенного комплексу кашлюкового мікроба, в якості імунізуючого препарату при пероральному методі введення лабораторним тваринам, показано недоцільність використання його для створення ґрунт-імунітету. Обґрунтована можливість застосування антигену в якості препарату для ревакцинації. Розроблена комбінована схема імунізації, яка складається з 3-разового щеплення АКДП-вакциною та подальша (через 3 місяці) ревакцинація ліпосомальними формами ацелюлярного антигену. Перевага комбінованої схеми імунізації в тому, що вона сприяє формуванню протективного рівня протикашлюкових антитіл в скорочені терміни та більш тривалому зберіганню аглютининів на захисному рівні, що має суттєве значення в протиепідемічній практиці.

Ключеві слова: кашлюкові антигени, схеми імунізації, аглютиніни, лабораторні тварини.

Специфічна профілактика є одним з найбільш ефективних засобів боротьби з кашлюковою інфекцією. Вакцинопрофілактика кашлюку в Україні дозволила суттєво знизити захворюваність на цю інфекцію. Однак імунізація не вирішила усі проблеми, пов'язані з кашлюковою інфекцією.

В останні роки в усьому світі при профілактиці кашлюку перевага надається безклітинним препаратам [1–5]. Відмінність в рівні реактогенності між цілюклітинними

і ацелюлярними вакцинами на сьогоднішній день не викликає сумнівів. Крім того, в практиці імунізації значну увагу стали приділяти таким перспективним засобам імунізації, як парентеральний метод їх введення [6–10].

В Харківському ІМІ ім. І.І. Мечникова розроблено спосіб одержання кашлюкового антигенного комплексу, який базується на методі екстракції етилендіамінтетраацетатом Na₂ (ЕДТANa₂), який характеризу-

ється вираженими антигенними властивостями. Попередніми нашими дослідженнями показано, що багаторазове пероральне введення ліпосомальних форм кашлюкових антигенів лабораторним тваринам призводить до створення низького рівня гуморального імунітету.

Метою роботи є вивчення імуногенних властивостей ліпосомальних форм кашлюкового «ЕДТА-антигену» в якості ревакцинуючого препарату після вакцинації адсорбованою кашлюково-дифтерійно-правцевою корпускулярною вакциною (АКДП).

Матеріал і методи. Для одержання кашлюкового антигену «ЕДТА» використовували мікробну суспензію штамів *B. pertussis* 305, 475, 38 стандартом 60–70 МОМ/мл, яку центрифугували при 6000 об./хв протягом 1 години. Надосад зливали, а осад збирали у стерильні чашки Петрі та використовували для одержання антигену методом екстракції EDTANa_2 .

Хімічний склад вилучених антигенів вивчали за допомогою стандартних методів: вміст білка за методом Лоурі, вуглеводів — Дюбуа, ліпідів — за методом Сванс у модифікації Баумана. Для одержання ліпосомальних форм антигену використовували мультіламельярні фосфатидилетаноламіновані ліпосоми виробництва ЗАТ «Біолек», м. Харків.

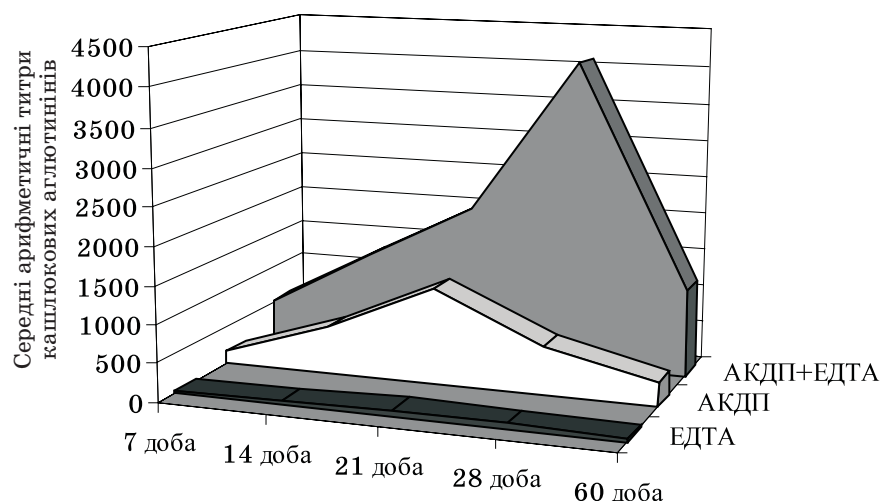
Антигенну активність препарату вивчали в реакції преципітації за Оухтерлоні з комерційною кашлюковою аглютинуючою сироваткою (титр 1:12800) та комерційною кашлюковою факторною сироваткою до родового аглютиногену.

Дослідження по вивченню імуногенних властивостей одержаних антигенів були

проведені на 15 кролях породи шиншила масою 3,0–3,5 кг. I (5 тварин) перорально одержувала кашлюковий антиген «ЕДТА» для первинної імунізації, II група (5 тварин) — була імунізована підшкірно корпускулярною АКДП-вакциною, а потім ревакцинована комплексом «ЕДТА». III контрольна група (5 тварин) була вакцинована корпускулярною АКДП-вакциною підшкірно. Цикл вакцинації складався з 3 ін'єкцій по 0,5 мл вакцини, всього на курс — 1,5 мл (загальна доза — 30 млрд. мікроб. тіл). Ефективність імунізації оцінювали за титрами протикашлюкових аглютининів в сироватках крові тварин на 7-му, 14-ту, 21-шу, 28-му та 60 добу після закінчення циклу імунізації.

Результати дослідження. На рисунку наведені результати вивчення динаміки утворення протикашлюкових антитіл в сироватках крові кролів, імунізованих за різними схемами.

Одержані результати свідчать про те, що в сироватках крові тварин I групи, імунізованих перорально ліпосомальними формами антигенного комплексу, одержаного методом екстракції EDTANa_2 , що навіть багаторазове (9 разів) введення значних доз антигену (сумарна доза становила 225 мг білка) сприяє утворенню протикашлюкових аглютининів лише в низьких титрах. Отже, використання його для створення ґрунтового імунітету не є доцільним. Слід відзначити, що проведений курс вакцинації корпускулярною АКДП-вакциною тварин контрольної групи (триразово по 0,5 мл через 1 місяць) сприяв розвитку досить напруженого гуморального імунітету. Вже на 14-ту добу після імунізації титр кашлюкових аглюти-



Динаміка накопичення аглютининів в сироватках крові кролів, імунізованих кашлюковими антигенами за різними схемами

нів становив 1:640 і тривався на високому рівні (1:320) до 60-ї доби.

Вивчення ефективності застосування комбінованої схеми імунізації тварин, яка складалась з триразового щеплення АҚДП-вакциною та подальшої (через 3 місяці) ревакцинації ліпосомальною формою ацелюлярного ЕДТА-антигену показало значне збільшення титрів кашлюкових аглютининів у всі строки дослідження. Застосування цієї схеми імунізації має перевагу перед діючою схемою протикашлюкових щеплень АҚДП-вакциною. Так, титри аглютининів у сироватці крові кролів, імунізованих за комбінованою схемою на 14–28-й день після закінчення імунізації в 2,05–6,4 раза були вищими, ніж у кролів контрольної групи. Слід відмітити, що формування напруженого гуморального імунітету у кролів контрольної групи після закінчення циклу вакцинації характеризується досить швидким підвищенням (в 4 рази) титрів на 14-ту добу і більш раннім початком зниження його (на 28-й день). Комбінована схема введення антигенів сприяла розвитку напруженого імунітету на протязі всього періоду спостереження (с 7-й по 60-й день). Спостереження за динамікою накопичення протидифтерійних та протиправцевих антиоксичних антитіл в сироват-

ці крові кролів, імунізованих за комбінованою схемою, показало, що рівень протидифтерійних та протиправцевих антитіл теж підвищувався і зберігався на досить високому рівні протягом 28 днів. Таким чином, ад'ювантна дія кашлюкових мікробів у відношенні дифтерійного та правцевого компонентів, що спостерігається при АҚДП-вакцинації, проявлялась також і при пероральній ревакцинації тільки ацелюлярним «ЕДТА»-антигенним комплексом.

Таким чином, аналіз отриманих результатів показав високу імуногенність ліпосомальних форм ацелюлярного «ЕДТА»-антигенного комплексу при використанні його в якості ревакцинуючого препарату після створення ґрунд-імунітету корпускулярною АҚДП-вакциною. Перевага комбінованого введення антигенів над парантеральним щепленням полягає в тому, що часткова заміна ін'єкційного шляху на пероральний спосіб доставки препарату сприяє розвитку більш вираженого специфічного захисту.

Крім того, суттєві переваги пероральної імунізації та результати одержаних даних обґрунтовують доцільність використання ліпосомальних форм ацелюлярного протикашлюкового препарату при необхідності створення імунітету в більш короткі строки.

Список літератури

1. Семцов Б.Ф. Взгляд на вакцинацию в XXI веке. Материалы междунар. организации «Инициатива в области вакцинации детей», 9–10 ноября 1998, Женева.
2. Вавик И.А. Системы образования вакцины и иммунная регуляция в современной вакцинологии на пути к глобальному контролю инфекционных заболеваний. Материалы междунар. конф. по современной вакцинологии. К., 1998: 23.
3. Медуницын Н.В. История, принципы конструирования комбинированных вакцин и проблемы вакцинопрофилактики при их применении. Журн. микробиол. 2001; 1: 1–13.
4. Гордон Ада. Вакцины и вакцинология. Междунар. мед. журн. 2000; 1: 1–13
5. Семенова И.Б., Ремова Т.Н., Бажанова И.Г. и др. Оценка иммуномодулирующей активности новых препаратов для профилактики коклюша — бесклеточной коклюшной вакцины и АҚДС-вакцины с бесклеточным компонентом. Журн. микробиол. 2004; 1: 45–49.
6. Воробьев А.А. Непарантеральные вакцины: принципы конструирования и эффективность. Журн. микробиол. 1998; 1: 97–100.
7. Гендон Ю.З. Разработка мукозальных гриппозных инактивированных вакцин. Журн. микробиол. 2003; 4: 110–117.
8. Захарова Н.С., Власов Г.С., Кузьмин С.Н. и др. Гуморальные факторы местного и системного иммунитета при многократном пероральном введении корпускулярной коклюшной вакцины. Журн. микробиол. 1985; 11: 64–69.
9. Gutman S.A., Molinary G., Tountain M.W., Ronde M. et al. Antibody responses in the serum and respiratory tract of mice following oral vaccination with liposome's coated with filamentous hemagglitin and pertussis toxoid. Infect. Immun. 1999; Feb., 61(2): 573–579.
10. Oplingern M., Bagar S., Trofa A. Et al. Safety and immunogenicity in volunteers a new candidate oral mucosal adjuvant LT(R1926). Inferecience Conference on Antimicrobial Agents and Chemoterapiae. 1997; abstr. 6–10: 193.

РАЗРАБОТКА КОМБИНИРОВАННОГО МЕТОДА ИММУНИЗАЦИИ ПРОТИВОКОКЛЮШНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

О.Б. Колоколова, Е.М. Бабич, Л.Г. Везуб, Ю.М. Краснопольский

Изучение возможности использования полученного методом экстракции ЭДТА Na_2 , ацелюлярного антигенного комплекса коклюшного микроба в качестве иммунизирующего препарата при пероральном методе введения лабораторным животным показало нецелесообразность использования его для

создания грунд-иммунитета. Обоснована возможность использования антигена в качестве препарата для ревакцинации. Разработана комбинированная схема иммунизации, которая предусматривает 3-разовое введение АКДС-вакцины и дальнейшую (через 3 месяца) ревакцинацию липосомальной формой ацелюлярного антигена. Преимущество комбинированной схемы иммунизации состоит в том, что она способствует формированию протективного уровня противокклюшных антител в более короткие сроки и более длительному сохранению защитного уровня агглютининов, что имеет несомненное значение в противозидемической практике.

Ключевые слова: коклюшные антигены, схемы иммунизации, агглютинины, лабораторные животные.

ELABORATION OF COMBINED METHOD OF IMMUNIZATION BY ANTIWHOOPING-COUGH PREPARATONS

O.B.Kolokolova, E. M. Babich, L.G.Verezub, J.M.Krasnopsky

The study of possibility of pertussis antigenic preparation's utilization by peroral introduction to laboratory animals to induce the protective immunity to this infection showed inexpediency of it's use for ground-immunity's formation. Combinated scheme of immunization, which includes three-fold vaccination by ADTP-vaccine and following revaccination by means of peroral introduction of lyposomal form of obtained antigenic preparation is worked out. The predominance advantage of combinated immunization scheme consists in the formation of protective level of pertussis antibodies in short terms and more lasting preservations of the agglutinins. Suggested scheme of immunization against the whooping-cough may be used in epidemiologic practice.

Key words: *pertussis antigens, immunization scheme, agglutinins, laboratory animals.*

Поступила 16.05.05

ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ

ОПЫТ ИЗУЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В США. V. УЧЕБНЫЕ СТАНДАРТЫ.* АКАДЕМИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Н.А. Клименко

Харьковский государственный медицинский университет

Уведомление об успеваемости ниже проходной. Кафедра обязана письменно уведомить студента о его слабой успеваемости (оценки R, F). Студент, со своей стороны, должен выяснить свои конечные оценки и при необходимости обращаться к кафедре и деканату с просьбой об исправлении.

Официальное уведомление о слабой успеваемости может выглядеть как:

- кафедральная ведомость или письмо с оценками R или F;
- письмо от директора кафедры или учебного курса с просьбой к студенту согласовать и прибыть на встречу по поводу успеваемости;
- описание состояния учебных дел студента, как это записано в протоколе Совета по переводу.

Последствия оценки F. Студенту, получившему оценку F (ниже кафедральных стандартов прохождения), может быть разрешено с одобрения Совета по переводу повторение учебного курса или его эквивалента в своем колледже или некоторых других институтах, перечисленных в списке курсов, одобренных Американской ассоциацией медицинских колледжей (ААМС) и кафедрой для летнего исправления; последнее применимо только для преклинических курсов. Исправление клинических курсов может быть предоставлено в местах, одобренных колледжем. До начала студент должен получить одобрение кафедры и декана по делам студентов.

При повторении для исправления F приемлемы только H, HP и P. R неприемлем и записывается как F. Вторая F приводит к рекомендации к отчислению (рис. 1).

Если студент повторяет стандартный курс в своем университете, он может получить любую из оценок: H, HP, P, R, F. Если студент повторяет его преклинический курс в летнюю четверть (в своем университете или другом месте), оценка может быть только R или F.

Последствия R. При оценке R (ниже проходной, но не F) возможно исправление части, без повторения всего курса. Исправление может состоять в дополнительной учебе и переэкзаменовке к определенному времени. Все это устанавливается кафедрой после консультаций с соответствующим Советом по переводу.

При исправлении возможны оценки R или F, т. е. вторая R записывается как F (рис. 1).

Если R исправляется путем повторения стандартного курса в своем университете (не путем повторения преклинического курса в летнюю четверть), возможны оценки H, HP, P, R, F.

По основным клиническим курсам третьего года R должна быть исправлена не позже даты исправительного экзамена в январе на четвертом курсе, по всем неосновным курсам — к 1 мая последнего года обучения.

Последствия I. При наличии I (неочечного обозначения, когда студент не смог выполнить всю требуемую работу по курсу по уважительным причинам, таким как болезнь) студент первого или второго курса не может быть переведен на следующий курс до исправления I. Студент третьего или четвертого курса должен ликвидировать I по основным клиническим курсам не позже 1 января, а по неосновным — не позднее 1 мая последнего года обучения.

* Клименко Н.А. Опыт изучения медицинского образования в США. III. Общие профессиональные стандарты. Медицина сегодня и завтра 2004; 2: 189–194.

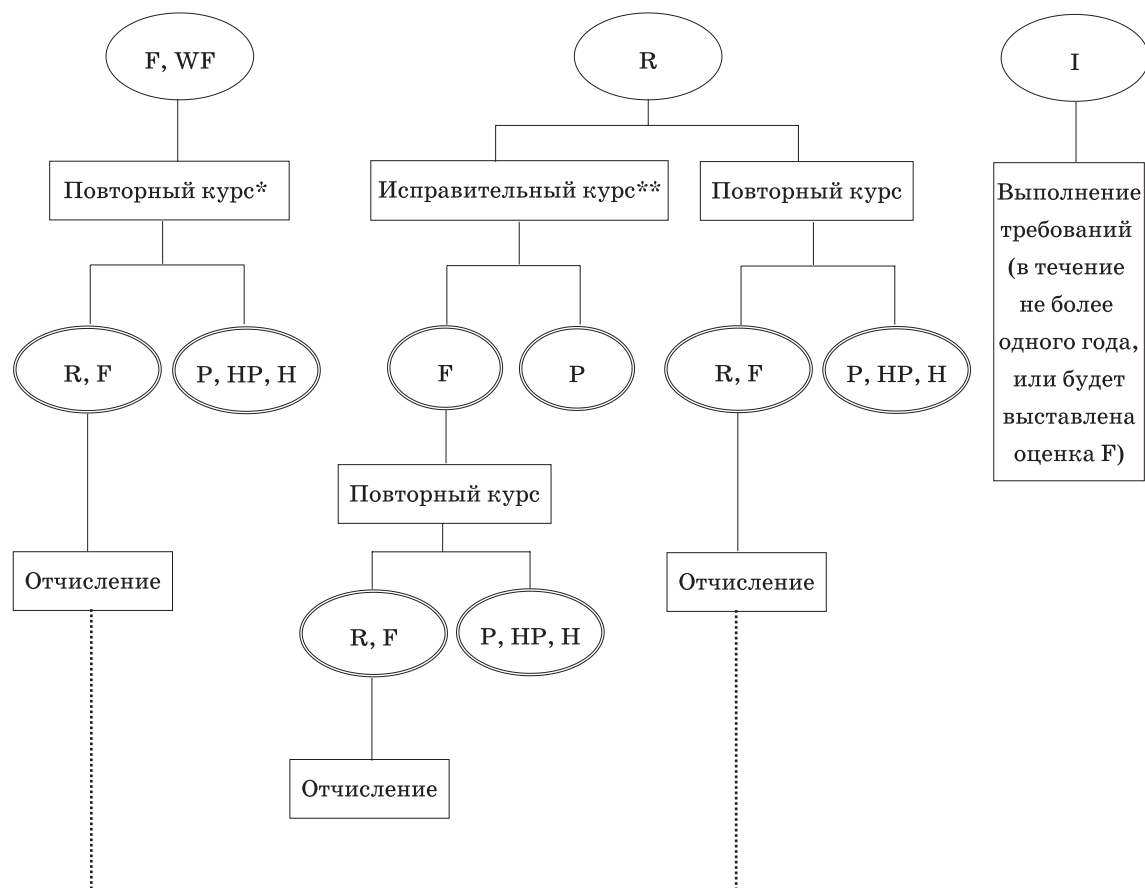


Рис. 1. Исходы недостаточной успеваемости:

* Повторное взятие всего учебного курса. Если он берется в летнюю четверть, возможна оценка Р или F. R засчитывается как F. Н и НР невозможны. Если повторяется как стандартный курс в следующем учебном году, возможны оценки Н, НР, Р, R, F.

** Повторно сдается только часть курса, по которой успеваемость недостаточна. Исправляющаяся часть оценивается как Р или F. R засчитывается как F. Н и НР невозможны

Последствия WF. WF (обозначающая, что студент не прошел курса ко времени ухода), так же, как и WP или W, на первом и втором курсах должна быть исправлена в течение обычного учебного года; она не может быть исправлена в летнюю четверть и на любом курсе должна быть исправлена в своем университете. Приемлемыми оценками, полученными при исправлении WF, являются Р, НР или Н. R или F приводят к рекомендации к отчислению за плохую успеваемость. Уход автоматически помещает студента в программу индивидуального продвижения. Уход отмечается в деле студента как WF, если студент не проходит курса ко времени ухода.

Академический испытательный срок. Если, по мнению Совета по переводу, студент относится к группе учебного риска, ему устанавливается академический испытательный срок. Это обычно касается студента, имеющего две и более ниже проходных или провальную оценку (две R, одну F, одну WF) по главным учебным курсам. Это относится не только к конечным оценкам, но и к текущим. Испытательный срок также может быть установлен студенту, не сдавшему USMLE Step 1 или Step 2. Студенту, находящемуся на испытательном сроке, не рекомендуется работать и не разрешается участвовать в общественной студенческой деятельности.

Для прекращения испытательного срока студент должен успешно пройти, как правило, две четверти с проходными оценками по основным курсам, т. е. не получить F или R. Поскольку испытательный срок является предостережением студенту о его значительных учебных трудностях, он не указывается в выписке и не влияет на финансовую помощь.

Исправление курса. Для исправления курса директору курса необходимо определить способ исправления, который должен быть одобрен Советом по переводу. После летнего заседания Совета (в мае для второго года обучения и в июне — для первого) студент, от которого требуется исправление одного курса или больше, должен встретиться с деканом по делам студентов или другим назначенным лицом для обсуждения способа исправления и разработки соответствующего плана. Поскольку кафедра может иметь различные способы исправления, за ней остается право определять метод исправления, требующийся для каждого студента на индивидуальной основе. Производится консультация с директором курса в выборе плана. Каждый план должен

быть одобрен и подписан директором курса и деканом по делам студентов или другим назначенным лицом. Исправление должно быть справедливым, благоразумным и соразмерным с видом деятельности, в котором произошла недостаточность. Студент также должен подписать согласие с планом. Копии плана направляются деканом по делам студентов директору курса и в дело студента. Каждая кафедра должна обеспечить внутренний способ исправления, крайней мерой является повторение курса в следующем учебном году.

На первом и втором году обучения студенту также разрешается участвовать в одобренных ААМС летних курсах для исправления.

Для преклинических курсов даты исправления объявляются кафедрой или директором курса к началу учебного года. Исправление клинических курсов должно быть завершено к 1 мая года выпуска, за исключением основных клинических курсов, которые должны быть исправлены не позже январского исправительного экзамена последнего года обучения и до начала интернагуры. Исправления всех видов экзаменов по клиническим курсам должны быть до начала январских и июльских клинических ротаций (циклов). Любой исправляемый курс первого или второго года обучения должен быть завершён до даты летнего исправительного экзамена. Финальная оценка для любого исправления на первом году, данного студенту в одобренном ААМС месте, должна быть получена не меньше, чем за два дня до августовского заседания Совета по переводу. Заседание Совета должно быть проведено до первого дня осенней четверти на втором году обучения. Конечная оценка для любого исправления на втором году, данного студенту в одобренном ААМС месте, должна быть получена как можно раньше, с тем чтобы количество свободных мест на курсе могло быть известно настолько рано, чтобы заполнить эти места студентами по переводу.

От студента **первого года** требуется пройти не меньше четырех из шести основных курсов между началом занятий и последним днем экзаменов в весенней четверти, чтобы удержаться в колледже. Исправление курсов первого года возможно только после окончания экзаменов весенней четверти. Студентами, которые имеют недостаточность по одному или двум курсам (одну оценку R или F, или две оценки R, или одну R и одну F), исправление производится не ранее, чем в летнюю четверть. При R или

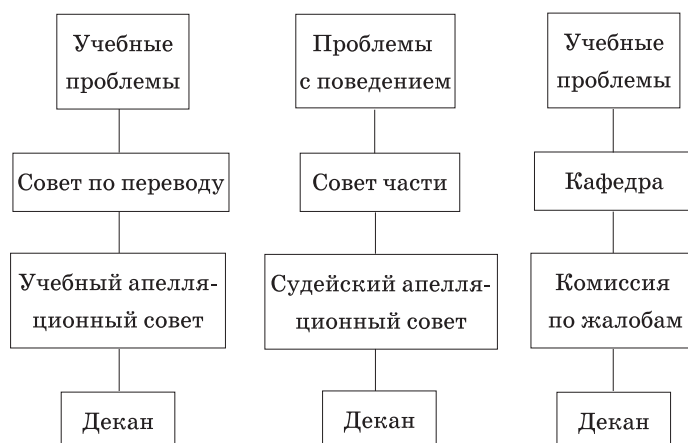


Рис. 2 . Порядок рассмотрения проблем студентов с соответствием учебным и неучебным стандартам

F, исправленной на проходную оценку по данному курсу (курсам), производится перевод на второй курс обучения. При начальной F повторная F или R приводит к рекомендации к отчислению. Если за начальной R следует F, требуется, чтобы студент повторил и прошел все шесть курсов первого года в следующем году; F, WF и R по любому курсу на повторном году приводит к рекомендации к отчислению. Студенты с одной R или F, или двумя R, или одной R и одной F имеют выбор с одобрения декана по делам студентов повторить этот курс (курсы) в следующем году вместе со всеми другими курсами первого года. Если сделан такой выбор, то все повторяемые курсы должны быть пройдены, в противном случае это приведет к рекомендации к отчислению.

При двух начальных F все курсы первого года должны быть повторены в следующем учебном году. Исправление в летнюю четверть не разрешается. R или F по любому курсу на повторном году приводит к рекомендации к отчислению.

От студента **второго курса** требуется пройти не менее трех из пяти учебных курсов, чтобы удержаться в колледже. Порядок исправления курсов второго года аналогичен таковому для первого года за исключением того, что повторение всех курсов может происходить только до тех пор, пока студент не превысит требования завершить все курсы по фундаментальным наукам за три года. В противном случае должна быть дана рекомендация к отчислению.

На **третьем году** обучение состоит из шести основных клинических курсов, одного обязательного специального курса, двух избранных специальных курсов и обязательного семинара/курсовой работы — в целом 97 кредитов. Чтобы удержаться в кол-

ледже, студент должен заработать минимум 24 кредита с проходными оценками за первые 6 месяцев третьего года обучения и минимум 56 кредитов к финальному дню последнего курса за 12 месяцев. Несоответствие хотя бы одному из этих требований приводит к отчислению за плохую успеваемость.

Студент, заработавший начальную F по любым двум курсам третьего года, или начальные две R и одну F, или начальные три R, рекомендуется к отчислению. Аналогично обстоит дело на четвертом году обучения. Интернатура рассматривается как два отдельных курса. Для клинического двухлетия в целом студент, заработавший в любой комбинации четыре R и/или F, рекомендуется к отчислению.

Исправление клинических курсов возможно только в свободное по расписанию время, в период каникул или путем дополнительного учебного года. Если исправления требует только один из экзаменов по данному курсу, он может быть пересдан в один из экзаменационных дней по учебному плану или в период исправления экзаменов по клиническим курсам; это производится до начала январских или июльских клинических ротаций. Если исправления требуют больше чем одного экзамена, специальное расписание должно быть составлено с директорами курсов и одобрено Советом по переводу для III/IV лет обучения.

От студента, который выполнил минимальные требования, чтобы удержаться в колледже, но не прошел все курсы на третьем году, Совет по переводу для III/IV лет обучения может потребовать повторить весь третий год.

При повторении одного и более, но не всех курсов третьего года основные курсы

должны быть исправлены не позже даты исправления экзаменов в январе последнего года обучения и до начала интернатуры. Все исправления неосновных курсов третьего года должны быть завершены к 1 мая последнего года обучения. Совет по переводу поощряет, чтобы исправления были сделаны как можно раньше и до взятия любых внешних элективных курсов, с тем чтобы оценочные комментарии, касающиеся успеваемости по обязательным курсам, могли быть включены в Письмо декана. Если исправление не сделано до момента отсылки Письма декана, то в Письмо должны быть включены сведения о причинах проблем студента и имеющаяся на данный момент оценка по всем незавершенным курсам (например R).

Студенту, испытывающему академические трудности (например имевшему в деле R или F в течение первых двух лет обучения), не разрешается выбирать пути B, E и I, которые позволяют раньше приступить к интернатуре.

Решение о плане исправления принимается директором курса при консультациях с деканом по делам студентов или другим назначенным лицом с учетом учебного плана студента и того, чтобы не нарушать прохождение студентом других обязательных курсов. Исправительные экзамены по клиническим курсам планируются до начала первого клинического цикла в январе или июле. Все неосновные курсы третьего года должны быть исправлены к 1 мая последнего учебного года, основные курсы — к 1 января последнего года и до начала интернатуры.

Любой повторный курс должен быть пройден. F после F приводит к отчислению (R на повторном курсе считывается как F).

Когда следующий курс, такой как элективный курс на четвертом году, является разрешенной формой исправления для обязательного курса третьего года, никакого кредита не дается за этот элективный курс. Например, прохождение элективного курса по неврологии на четвертом году может служить исправлением для обязательного спецкурса по неврологии третьего года, но это не может быть зачтено дважды — и как исправление для курса третьего года, и как элективный курс четвертого года.

Критерии, используемые для оценки успеваемости студента при исправлении курса, не должны отличаться от обычных. Студент должен быть письменно информирован директором курса о содержании, формате и дате (датах) экзамена при переэкзаменовке.

Необходимо, чтобы директора кафедр или курсов делали выбор способов исправления, который учитывал бы финансовые ограничения студента. Например, если наиболее дешевым способом является исчерпывающий экзамен на кафедре, а кафедра не желает разрабатывать свой собственный экзамен, может быть выбрано использование субтеста USMLE. Студенту могут предложить заплатить за проведение кафедрой субтеста USMLE. Такая стоимость будет меньше, чем если бы студент вынужден был проходить летний курс в другом университете.

Офис по финансовой помощи не рассчитывает в годовом бюджете студента расходы на исправительные курсы, взятые в других университетах; таким образом, предполагается, что студент, требующий исправления, берет эти расходы на себя.

Провал USMLE. Студенты, не прошедшие Step 1 или Step 2, могут быть помещены на академический испытательный срок. Они также могут взять переэкзаменовку. Студенту разрешается в целом пройти три попытки. Провал на третьей попытке приводит к рекомендации Советом по переводу к отчислению. На эту рекомендацию апелляция невозможна, и декан отчисляет студента.

Поскольку результаты Step 1 прибывают в августе, студент к этому времени уже приступил к учебе на третьем году. Как только студент информирован о том, что Step 1 не пройден, дальнейшее обучение на третьем году невозможно. Студент, не прошедший Step 1, имеет возможность прекратить участие в курсе немедленно по уведомлению директором курса или при ближайшей смене цикла. Избранная дата должна быть согласована с директором курса и ассоциированным деканом по делам студентов или другим назначенным лицом.

По выбору директора курса частичный кредит может быть присужден за часть выполненного курса, если Step 1 будет успешно пройден. Директор курса может просить студента повторить пройденную часть, если уполномочен. Студент всегда имеет возможность повторить весь цикл по возвращении на курс, если Step 1 будет пройден. Этот метод определения кредита применяется в тех случаях, когда студенту разрешено заниматься на курсе, пока ожидаются результаты USMLE.

При повторении Step 1 после первого провала, если экзамен пересдан, студенту разрешается заниматься на курсе, пока ожидаются результаты Step 1. Если результаты провальные, курс приостанавливается.

При повторении Step 1 после второго провала, если экзамен пересдан, студенту не разрешается заниматься на курсе, пока ожидаются результаты Step 1. Только после получения результатов Step 1, свидетельствующих о прохождении, студент, дважды проваливший экзамен, может возобновить учебу.

В зависимости от случая и после консультаций со студентом директором соответствующего курса и наставником студента офис по делам студентов пересматривает план студента, которому требуется дополнительное время для подготовки к повторению Step 1. Пересмотр производится лицом, назначенным деканом по делам студентов, и регистратором в тесном взаимодействии с директорами курсов. Все изменения в плане долж-

ны предусматривать минимальные нарушения в расписании студента и работе курсов.

При подготовке к повторению Step 2 студенту разрешается продолжать клинические курсы. Процедура пересмотра расписания курсов аналогична таковой при повторении Step 1.

Непознавательная недостаточность. В том случае, когда Совет по переводу предполагает недостаточность непознавательных умений студента, Совет может нуждаться в оценке личной приспособляемости студента, психологического и/или медицинского статуса. Если распознана недостаточность, препятствующая профессиональному становлению будущего врача, Совет может рекомендовать отчисление.

Авторам журнала

Требования к оформлению статей

1. Журнал принимает к публикации оригинальные и обзорные статьи по различным проблемам клинической и экспериментальной медицины.

2. Объем оригинальной статьи — не менее 5 и до 10 страниц текста, обзорных — до 12, кратких сообщений — до 3 страниц.

3. Статья подается в редакцию в двух распечатанных экземплярах и на дискете в виде текстового файла.

4. Текстовый файл на дискете должен иметь формат редактора Word или .rtf. Имя файла (латинскими буквами) должно соответствовать фамилии первого автора. Весь материал статьи должен содержаться в одном файле.

5. Текст статьи должен быть распечатан шрифтом Times New Roman (или другим), кегль 14, межстрочный интервал — полуторный. Одна страница распечатанного текста должна вмещать 60–65 знаков в строке, 28–30 строк на странице.

6. Рукопись подписывается всеми авторами.

7. На титульном листе работы должна находиться отметка руководителя учреждения, в котором выполнена работа, о разрешении на публикацию (заверяется печатью). К статье прилагаются официальное направление от руководителя учреждения и экспертное заключение (о соответствии «Положению про порядок підготовки матеріалів, призначених для відкритого публікування» (Київ, 1992).

8. Оригинальные статьи пишутся по следующей схеме:

Название статьи

Авторы (И.О. Фамилия)

Университет (институт, академия)

Вступление (заголовком не выделяется)

Материал и методы исследований

Результаты исследований

Обсуждение результатов исследований

Выводы

Список литературы (в порядке упоминания в тексте; если авторов более четырех — указываются три фамилии, а потом «и др.», если четыре — то все четыре фамилии; обязательно дается название журнальной статьи)

Резюме с названием и фамилией автора, а также ключевые слова обязательно на **трех** языках — украинском, русском, английском.

9. Статья может быть написана на украинском или русском языке.

10. Текст статьи может быть иллюстрирован таблицами, графиками, схемами, диаграммами любой степени сложности, фотографиями микропрепаратов. Таблицы должны иметь вертикальную ориентацию и создаваться с помощью мастера таблиц (опция «Таблица — вставить таблицу» редактора Word), заголовок и номер (если их не менее двух). Формулы создаются с помощью редактора формул MS Equation, 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.: (0572) 707–73–00.