

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

ВПЛИВ ПОЛІЕТИЛЕНГЛІКОЛІВ НА БІОСИНТЕТИЧНІ ПРОЦЕСИ

Л.Д. Попова

Харківський державний медичний університет

На культурі клітин мишиної мієломи Х-63 та щурах популяції Вістар досліджено вплив ПЕГ на синтез нуклеїнових кислот і білка. Виявлено зниження включення мічених попередників до ДНК, РНК і білка культури клітин і зменшення вмісту РНК і білка в тканинах щурів за умов впливу досліджених речовин. Припускається, що в механізмах токсичної дії ПЕГ з високою молекулярною масою важлива роль належить їх безпосереднім ефектам на біосинтетичні процеси, а для ПЕГ з низькою молекулярною масою переважаючою в механізмах токсичної дії є активація вільнорадикальних процесів і ПОЛ.

Ключові слова: поліетиленгліколи, ДНК, РНК, білок.

Поліетиленгліколи (ПЕГ) широко використовуються в різних галузях промисловості, а також у практичній та експериментальній медицині як протектори та пролонгатори лікарських препаратів [1, 2], при низькотемпературному консервуванні крові, ембріонплатцентарних тканин та інших біологічних об'єктів. Усе це зумовлює актуальність вивчення структурно-метаболічних зрушень при тривалому впливі цієї групи речовин на організм теплокровних тварин. Структурно-функціональні перебудови біологічних мембран за умов впливу ПЕГ [3], активація вільнорадикальних процесів [4] та перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [5], утворення продуктів біотрансформації, які здатні взаємодіяти з білками та нуклеїновими кислотами, є підставою для припущення можливості впливу ПЕГ на біосинтетичні процеси в організмі.

Виходячи з особливостей фізико-хімічних властивостей ПЕГ (наявності гідрофільних і гідрофобних угруповань відносно невеликої молекулярної маси та ін.), можна висунути припущення про мембранотропні ефекти досліджуваних речовин, а внаслідок цього про можливість безпосереднього впливу ПЕГ на процеси реплікації, транскрипції і трансляції.

У зв'язку з цим метою роботи було вивчення впливу ПЕГ на вміст нуклеїнових кислот і білків в органах токсикованих тварин, а також на включення радіоізотопних попередників до ДНК, РНК і білка клітин мишиної мієломи Х-63.

Матеріал і методи. Робота виконана на 40 щурах популяції Вістар масою 150–180 г і куль-

турі клітин мишиної мієломи Х-63. Водні розчини ПЕГ (ЛІ-502 та ЛІ-2502) у дозі 1/100 ДЛ₅₀ вводили перорально за допомогою зонду. Тривалість введення речовин складала 30 діб. РНК та білки визначали гістохімічними методами. Для виявлення РНК використовували реакцію Браше [6], засновану на здатності РНК утворювати з піроніном забарвлений у червоний колір комплекс. У контрольних зрізах проводили попередній гідроліз РНК за допомогою РНКаз. Визначення білків проводили за допомогою сулемового розчину бромфенолового синього. Білки при цьому набували темнофіолетового кольору. Реакцію проводили з обов'язковим ферментативним контролем (трипсин, пепсин) [6].

Для оцінки ступеня безпосереднього впливу ксенобіотиків на біосинтетичні процеси було досліджено включення радіоізотопних попередників ДНК, РНК та білка у ТХО-нерозчинний осад на культурі клітин мишиної мієломи Х-63. ПЕГ (ЛІ-502, ЛІ-4202) додавали за 1 год до внесення до середовища інкубації радіоактивного попередника. Для дослідження синтезу ДНК використовували ³Н-тимідин (74,0 кБк), РНК — ³Н-уридин (185,0 кБк), білка — ¹⁴С-лейцин (92,5 кБк). Включення мітки здійснювали при 37 °С і 5 % CO₂ протягом 4 год. Реакцію зупиняли додаванням ТХО до кінцевої концентрації 5 % . Проби оброблювали на нітроцелюлозних фільтрах за загальноприйнятою методикою, радіоактивність вимірювали в толуоловому сцинтиляторі на лічильнику «Бекман-7800». При вивченні впливу ПЕГ на синтез ДНК і РНК були вико-

ристані концентрації речовин 50 і 250 мг/л, а на синтез білка — додатково 5 і 25 мг/л.

Результати та їх обговорення. Дослідження показали, що Л-502 впливав на вміст РНК і білка тільки в головному мозку, у той час як Л-2502 з високим ступенем вірогідності зменшував вміст як РНК, так і білка в усіх органах, за виключенням РНК печінки (таблиця).

і зміни її проникності до мічених попередників, так і шляхом впливу на процеси синтезу в клітині.

Оскільки ступінь гальмування ПЕГ включення ¹⁴С-лейцину до культури клітин значно перевищує ступінь гальмування цими речовинами включення ³Н-уридину, можна припустити, що ПЕГ впливають на процеси син-

Вплив поліетиленгліколів на вміст РНК і білка в клітинах різних органів білих щурів, (M±m) од. опт. щільності

Орган	Контроль	Л-502	Л-2502
Печінка			
РНК	0,154±0,011	0,186±0,010	0,123±0,005
білок	0,247±0,015	0,225±0,012	0,181±0,008**
Канальці нирок			
РНК	0,199±0,009	0,227±0,013	0,087±0,006***
білок	0,282±0,016	0,290±0,014	0,138±0,006***
Нейрополе передніх відділів головного мозку			
РНК	0,105±0,009	0,054±0,008**	0,078±0,004*
білок	0,279±0,009	0,191±0,008***	0,204±0,011***

Примітка. * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 — вірогідність різниці між контрольною та дослідною групами.

Тобто ПЕГ впливають на процеси синтезу РНК і білків, проте причиною цього можуть бути не безпосередні ефекти ПЕГ, а активація ними вільнорадикальних процесів (ВРП) і посилення процесів ПОЛ [7].

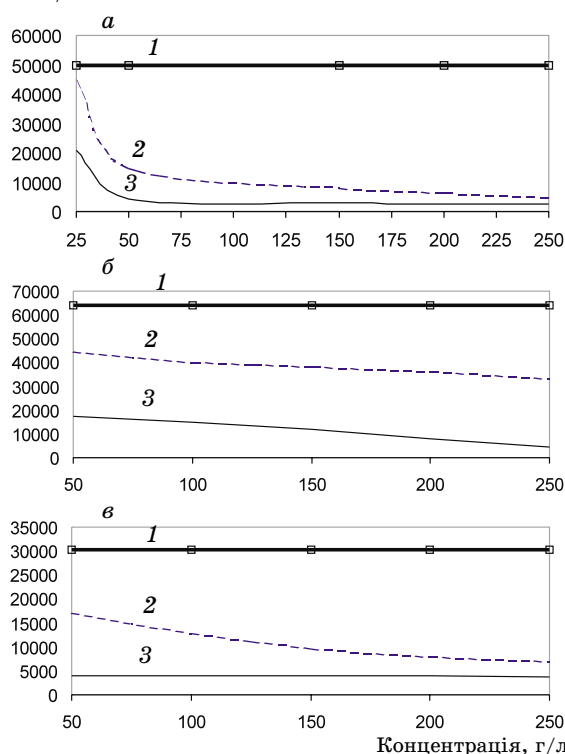
Для того, щоб з'ясувати, чи можуть ПЕГ безпосередньо впливати на біосинтетичні процеси, було досліджено їх вплив на включення радіоізотопних попередників до ДНК, РНК і білка клітин мишиної мієломи Х-63. Зважаючи на високу стабільність досліджуваних речовин і короткий інтервал часу попередньої експозиції, можна вважати, що при цьому досліджувався вплив безпосередньо ПЕГ, а не продуктів деструкції.

У результаті експериментів виявлено порушення включення до культури клітин ³Н-тимідину, ³Н-уридину і ¹⁴С-лейцину (рисунок), що свідчить про безпосередній вплив ПЕГ на синтез ДНК, РНК і білка.

Чітко просліджується залежність інтенсивності включення мічених метаболітів від дози ПЕГ.

Виявлено різний ступінь гальмування включення ³Н-уридину (доза 50 мг/л, Л-4202, гальмування у 3,6 раз) і ³Н-тимідину (доза 50 мг/л, Л-4202, гальмування у 12,2 разів) до культури клітин. Це дає можливість припустити, що ПЕГ можуть здійснювати ефект на біосинтетичні процеси як шляхом безпосереднього впливу на цитоплазматичну мембрану

Імп/хв·10⁶ кліт.



Вплив поліетиленгліколів на включення ³Н-тимідину (а), ³Н-уридину (б) і ¹⁴С-лейцину (в) до культури клітин Х-63:

1 — контроль; 2 — Л-502; 3 — Л-4202

тезу білка не тільки шляхом зменшення вмісту мРНК, але й в результаті безпосередньої дії на процеси трансляції.

З метою порівняння ефектів ПЕГ на біосинтетичні процеси на рівні культури клітин і організму теплокровних тварин концентрації ПЕГ у середовищі інкубації та дози ксенобіотиків, що вводились до організму щурів, були перераховані в молярні концентрації. Виявилось, що концентрація 50 г/л складала для Л-502 0,1 мМ, для Л-4202 — 0,012 мМ; концентрація 250 г/л — відповідно 0,5 і 0,06 мМ. Для Л-4202 концентрація 0,012–0,06 мМ знаходилась у межах максимального ефекту ксенобіотика на біосинтетичні процеси (рисунок). Молярні концентрації Л-502 у розчині були приблизно в 10 разів більшими за концентрації Л-4202, проте ефект від впливу цих концентрацій був значно меншим, тобто ПЕГ з більшою молекулярною масою ефективні у більш низьких молярних концентраціях. Ці концентрації відповідають 1/100 ДЛ₅₀ для Л-2502 (0,053 ммоль). Тому навіть за умов неповного всмоктування Л-2502 у кишковому тракті він

впливає на вміст РНК і білка у клітинах тканин (таблиця).

Доза 1/100 ДЛ₅₀ складає 0,037 ммоль для Л-502, тобто вона у 3–14 разів менша за дійові концентрації Л-502 на біосинтетичні процеси, навіть якщо допустити стовідсоткове всмоктування ксенобіотика в кишечнику, тому згідно з даними гістологічних досліджень Л-502 у дозі 1/100 ДЛ₅₀ впливав на вміст РНК і білка лише у головному мозку (таблиця).

Таким чином, у механізмі токсичної дії ПЕГ з високою молекулярною масою важливу роль відіграють безпосередні ефекти ксенобіотиків на біосинтетичні процеси. Дійова молярна концентрація високомолекулярних ПЕГ відповідає дозі 1/100 ДЛ₅₀ цих речовин. Для ПЕГ з низькою молекулярною масою переважаючими в механізмах токсичної дії є активація ВРП і ПОЛ. У зв'язку з цим ДЛ₅₀ цих речовин значною мірою залежить від їхньої стабільності. Чим більш стабільною є речовина, тим вище у неї ДЛ₅₀. Так, ДЛ₅₀ для найбільш стабільного поліетиленгліколю Л-402 у щурів складає 43,4 г/кг, а Л-502 — лише 1,83 г/кг.

Список літератури

1. *Torchilin V.P.* Immunoliposomes and PEGylated immunoliposomes: possible use for targeted delivery of imaging agents. *Immunomethods* 1994; 4, 3: 244–258.
2. *Torchilin V.P., Omelyanenko V.G., Papisov M.I. et al.* Polyethyleneglycol on the liposome surface: on the mechanism of polymer-coated liposome longevity. *Biochem. Biophys. Acta.* 1994; 1195, 1: 11–20.
3. *Попова Л.Д.* Вплив простих полієфірів на фосфоліпідний склад гепатоцитів і еритроцитів білих щурів. *Експерим. і клініч. медицина* 2001; 1: 31–33.
4. *Попова Л.Д.* Влияние диолов на антиоксидантную систему эритроцитов. *Гигиена населенных мест: Сб. научн. тр. К., 2000; 37: 117–120.*
5. *Циганенко А.Я., Попова Л.Д., Жуков В.І. та ін.* Обґрунтування механізму участі кінуренинового шляху обміну триптофану у формуванні судомного стану. Харків: ХДМУ, 2002. 173 с.
6. *Гистохимические методы. Основы гистологии и гистологической техники.* Под ред. В.Г. Елисеева М.: Медицина, 1967. 267 с.
7. *Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Гиунов Л.А.* Общие механизмы токсического действия Л.: Медицина, 1986. 276 с.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЕЙ НА БИОСИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Л.Д. Попова

На культуре клеток мышинной миеломы X-63 и крысах популяции Вистар исследовано влияние ПЭГ на синтез нуклеиновых кислот и белка. Обнаружено снижение включения меченых предшественников в ДНК, РНК и белка культуры клеток и уменьшение содержания РНК и белка в тканях крыс под влиянием изученных веществ. Предполагается, что в механизмах токсического действия ПЭГ с высокой молекулярной массой важная роль принадлежит их непосредственным эффектам на биосинтетические процессы, а для ПЭГ с низкой молекулярной массой преобладающей в механизмах токсического действия является активация свободнорадикальных процессов и ПОЛ.

Ключевые слова: полиетиленгликоли, ДНК, РНК, белок.

INFLUENCE OF POLYETHYLENEGLYCOLS ON THE BIOSYNTHETIC PROCESSES

L.D. Popova

The influence of PEG on the nucleic acids and protein syntheses was studied at the culture of mouse myeloma cells X-63 and Wistar rats. The decrease of labeled precursor incorporation into DNA, RNA and protein of cell culture, the diminishing RNA and protein contents in rat tissues were found. It is believed that in mechanism of toxic action of PEG with high molecular mass the direct effects on biosynthetic processes have important role, but in mechanisms of toxic action of PEG with low molecular mass the stimulation of free radical processes and lipid peroxidation prevailate.

Key words: polyethyleneglycols, DNA, RNA, protein.

Поступила 27.11.02

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ БАКТЕРИЙ РОДА *PROTEUS*, ВЫДЕЛЕННЫХ У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПРИ ПОМОЩИ НАБОРОВ МИКРО-ЛА-ТЕСТА

М.М. Мишина

Харьковский государственный медицинский университет

Приведены результаты идентификации микроорганизмов, в частности бактерий рода *Proteus*, с помощью набора микро-ла-теста «ЭНТЕРОтест 16» из патологического материала, взятого от больных, находящихся на лечении в гнойно-септическом отделении клинической больницы.

Ключевые слова: протейная инфекция, идентификация, бактериологический анализатор «MULTISKAN EX».

Протеи, как и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*, вызывают заболевания у людей только в тех случаях, когда выходят за пределы своего нормального места обитания (пищеварительный тракт). Имеет место внутрибольничная передача протеев, распространение инфекции при несоблюдении правил личной гигиены [1, 2]. Кишечная форма протейной инфекции, вызываемая чаще всего *Proteus vulgaris*, протекает особенно тяжело у детей раннего возраста. Опасными являются гнойно-воспалительные заболевания мочевыводящей системы, а также гнойно-септические осложнения после хирургического вмешательства, вызываемые *Proteus mirabilis*.

Важную роль в патологии человека в качестве возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний играют два вида *Proteus*: первое место по частоте обнаружения занимает *Proteus mirabilis*, второе — *Proteus vulgaris* [3]. Реже выделяют *Proteus penneri*.

Лабораторная диагностика протейной инфекции в настоящее время является достаточно актуальной проблемой, так как в последние годы изменились некоторые культуральные свойства бактерий рода *Proteus*. В большинстве случаев колонии бактерий *Proteus mirabilis* представляют собой О-формы, которые мало отличаются от колоний многих других микроорганизмов, в частности от сальмонелл, что затрудняет их идентификацию [4].

Количество методов, используемых для идентификации возбудителей бактериальных инфекций, непрерывно растет. В настоящее время выпускается большое количество коммерческих сертифицированных тест-систем для диагностики бактериальных инфекций. Но, пожалуй, наиболее достоверным методом

признается идентификация клинических штаммов протеев с помощью наборов микро-ла-теста на автоматическом анализаторе «MULTISKAN EX» [5, 6].

Наборы микро-ла-теста предназначены для проведения стандартной идентификации большинства клинически важных микроорганизмов с использованием микрометодов в короткие сроки. Идентификационные тест-системы содержат лиофилизированные субстраты для изучения биохимических реакций. Они помещены в лунки стрипов микротитровальных пластинок. При добавлении суспензий исследуемых микроорганизмов субстраты растворяются, в ходе инкубации происходят биохимические реакции, результаты которых можно зарегистрировать по изменению цвета индикатора или после добавления реактива либо визуально — по идентификационным таблицам, либо автоматически — с помощью фотометров (iEMS — reader, Multiskan).

Целью настоящей работы явилось определение этиологической роли бактерий рода *Proteus* у больных после хирургического вмешательства с гнойно-септическими осложнениями и определение частоты обнаружения этих бактерий.

Материал и методы. С помощью наборов микро-ла-теста идентифицировали микроорганизмы, относящиеся к группе энтеробактерий, в частности бактерий рода *Proteus*, выделенных у 187 больных, находящихся на лечении в гнойно-септическом отделении областной больницы г. Харькова. Исследуемый материал забирали от больных в течение 48 ч после хирургического вмешательства и до назначения лечения антибиотиками. Гной забирали стерильными ватными тампонами и засеивали в мясопептонный агар. Выделение

чистой бактериальной культуры проводили, пользуясь общепринятыми методами на рекомендованной в ЭНТЕРОтесте среде (среда Эндо, кровяной агар). Ставили тест на ферментацию глюкозы для установления факта принадлежности выделенной культуры к группе ферментирующих микроорганизмов и тест на выявление цитохромоксидазы с помощью полосок ОКСИтеста. Из чистой 24-часовой культуры грамотрицательных палочек на агаре Эндо готовили суспензию в физиологическом растворе, мутность которой соответствовала отраслевому стандартному образцу мутности ОСО 42-28-85-01 II, утвержденному ГИСК им. Л.А. Тарасевича. Для идентификации микроорганизмов использовали набор «ЭНТЕРОтест 16», содержащий 16 биохимических тестов, расположенных в 2-рядном стрипе микротитровальной пластинки. Суспензию инокулировали по 0,1 мл во все лунки соответствующих рядов. После инокуляции в лунки Н, G, F, E, D 1-го ряда (тесты сероводород, лизин, индол, орнитин, уреазы) добавляли по 2 капли стерильного парафинового масла. После инокуляции закрытую пластинку инкубировали в течение 18 ч при температуре 37 °С. Идентификацию проводили с помощью бактериологического анализатора «MULTI-SKAN EX», который представляет собой фо-

тометр со сменными фильтрами и пригоден для стандартных фотометрических измерений, и «Идентификационной таблицы» для визуального контроля.

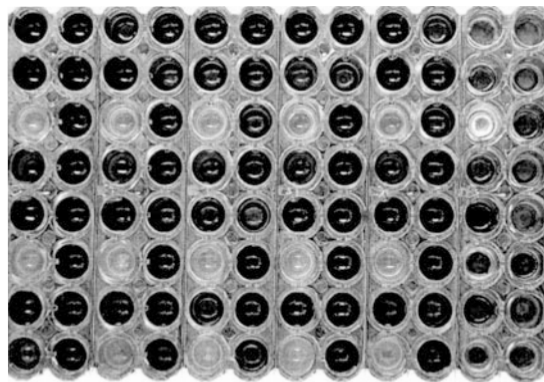
Результаты и их обсуждение. Полученные результаты приведены в таблице. Морфологически все выделенные штаммы *Proteus* представляют собой грамотрицательные палочки. Из 24 выделенных штаммов *Proteus* только 8 давали на мясопептонном агаре ползучий рост голубоватого цвета, а 16 штаммов были выделены из крупных голубовато-белых колоний с ровными краями. На мясопептонном бульоне отмечалось незначительное помутнение среды с насыщенным белым осадком и тонкой, нежной пленкой на поверхности; на среде Плоскирева — блестящие прозрачные колонии с неприятным гнилостным запахом, вокруг колоний среда окрашена в желтоватый цвет. Дифференцировка по биохимическим тестам показала, что из 24 выделенных штаммов 10 относились к *Proteus vulgaris*, 12 — к *Proteus mirabilis*, а 2 — к *Proteus penneri*. Разберем на примере фотоснимка одной пластинки идентификацию названных бактерий (рисунок).

Как видно из рисунка, в 1-м случае идентифицирован *Proteus mirabilis*: реакция на сероводород, орнитин, уреазу, фенилаланин

Количество штаммов Proteus, выделенных у больных с гнойно-септическими послеоперационными осложнениями, принадлежащих к различным типам

Тест	<i>P. vulgaris</i>		<i>P. mirabilis</i>		<i>P. penneri</i>	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Сероводород	10	100	12	100	1	50
Лизин	—	—	—	—	—	—
Индол	10	100	—	—	—	—
Орнитин	—	—	12	100	—	—
Уреазы	10	100	12	100	2	100
Фенилаланин	10	100	12	100	2	100
Эскулин	1	10	—	—	—	—
Цитрат Симмонса	—	—	12	100	—	—
Малонат	—	—	—	—	—	—
Инозит	—	—	—	—	—	—
Адонит	—	—	—	—	—	—
Целлобиноза	—	—	—	—	—	—
Сахароза	10	100	1	8,3	2	100
Сорбитол	—	—	—	—	—	—
Трегалоza	5	50	5	41,6	1	50
Маннитол	—	—	—	—	—	—

Примечание. (—) — реакция отрицательная.



Фотоснимок стриповой пластинки

положительная, на индол — отрицательная; во 2-м случае идентифицирован *Proteus penneri*: реакция на сероводород, уреазу, фенилаланин, сахарозу положительная, на индол и орнитин — отрицательная; в 6-м случае — *Proteus vulgaris*: реакция на сероводород, ин-

дол, уреазу, фенилаланин, сахарозу положительная, на орнитин — отрицательная. Итак, все выделенные штаммы бактерий рода *Proteus* — оксидазоотрицательные, каталазоположительные, осуществляют окислительное дезаминирование фенилаланина (среда окрашивается в темно-зеленый или коричнево-зеленый цвет), гидролизуют мочевины, образуют сероводород; малонат, инозит, адонит, целлобиозу, сорбитол, маннитол. Реакция на сахарозу и трегалозу положительная. Бактерии различаются по образованию индола, реакции Фогеса–Проскауэра и пробе на среде Симмонса с цитратом. В 3-м случае идентифицирована *Providencia stuartii*, в 4-м — *Morganella morganii* subsp. *morganii*, в 5-м — *Serratia odorifera*.

Таким образом, из 187 случаев бактерии рода *Proteus* были выделены у 24 больных, что составляет 13,04 %. Из 24 выделенных штаммов 10 — *P. vulgaris* (41,66 %), 12 — *P. mirabilis* (50 %) и 2 — *P. penneri* (8,34 %).

Список литературы

1. Семина Н.А., Ковалева Е.П., Соколовский В.Т. Внутрибольничные инфекции — актуальная проблема здравоохранения. Эпидемиол. и инфекц. болезни 1999; 2: 26–27.
2. Козлов Р.С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2000; 1, 2: 16–30.
3. Покровский В.И. Проблемы внутрибольничных инфекций. Эпидемиол. и инфекц. болезни 1996; 2: 4–9.
4. Рубинова Г.Е. Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии. ВОЗ. М.: Медицина, 1994: 18–34.
5. Arbeit R.D. Laboratory procedures for the epidemiologic analysis of microorganisms. Manual clin. microbiol. ASM Press, 1996: 190–208.
6. Гинцбург А.Л., Шагинян И.А. Роль молекулярно-генетических технологий в повышении качества диагностики инфекционных заболеваний: Мат. Всерос. конф. «Внутриутробные инфекции плода и новорожденного». Саратов, 2000: 47–49.

ЕТИОЛОГІЧНА РОЛЬ БАКТЕРІЙ РОДА *PROTEUS*, ВИДІЛЕНИХ У ХВОРИХ З ГНІЙНО-СЕПТИЧНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ ЗА ДОПОМОГОЮ НАБОРІВ МІКРО-ЛА-ТЕСТУ

М.М. Мішина

Наведено результати ідентифікації мікроорганізмів, зокрема бактерій роду *Proteus*, за допомогою набору мікро-ла-тесту «ЕНТЕРОтест 16» з патологічного матеріалу, взятого від хворих, які знаходилися на лікуванні у гнійно-септичному відділенні клінічної лікарні.

Ключові слова: протейна інфекція, ідентифікація, бактеріологічний аналізатор «MULTISKAN EX».

ETIOLOGIC ROLE OF BACTERIA OF GENUS *PROTEUS*, ALLOCATED AT PATIENTS WITH PURULENT-SEPTICAL BY COMPLICATIONS THROUGH SETS MICRO-LA-TEST

М.М. Mishina

The results of microorganism identification, in particular of *Proteus*, using micro-la-test «ENTEROTest 16» from pathological material taken from the patients treated at purulent Department of Clinical Hospital are reported.

Key words: *Proteus* infection, identification, bacteriological analyzer «MULTISKAN EX».

Поступила 28.10.02

ВЛИЯНИЕ КРАУН-ЭФИРОВ НА КЛЕТОЧНЫЙ И ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

В.И. Жуков, Р.И. Кратенко

Харьковский государственный медицинский университет

Показано, что краун-эфиры приводят к резкому повышению количества зрелых плазматических клеток и снижению плазмобластов, то есть к уменьшению продукции иммуноглобулинов и угнетению гуморального иммунитета. Краун-эфиры вызывают снижение селезеночного и тимусного индекса, общей клеточности, функциональной способности ядросодержащих клеток, бласттрансформации лимфоцитов и повышают повреждение нейтрофилов, а также нарушают синтез белка и ДНК в лимфомиелоидных клетках.

Ключевые слова: краун-эфиры, плазмоцитарная реакция, гуморальный иммунитет, бласттрансформация лимфоцитов, синтез белка.

Известно, что все отрасли промышленности, так же как и жизнедеятельность человека, создают отходы и ухудшают экологическую ситуацию. В окружающую среду в огромных количествах поступают токсичные и супертоксичные вещества, обладающие биологической активностью. Наши знания о возможных последствиях их действия ограничены и явно недостаточны для тех соединений, с которыми человек в процессе своей эволюции прежде не встречался. Макроциклические краун-эфиры (12-краун-4, 15-краун-5, 18-краун-6), широко применяющиеся в химической промышленности и поступающие в больших количествах в биосферу, принадлежат к высокоотоксичным и чрезвычайно кумулятивным ксенобиотикам [1]. Ранее нами было изучено негативное влияние этих веществ на антиоксидантную систему организма [2], исследованы эмбрио-, гонадотоксический и мутагенный эффекты веществ [3], показаны радиоиммиттерные свойства этих ксенобиотиков [4, 5]. Целью настоящего исследования явилось выяснение влияния краун-эфиров на клеточный и гуморальный иммунитет.

Материал и методы. Иммунологическую перестройку организма под влиянием 1/1000, 1/10000 ДЛ₅₀ краун-эфиров (12-краун-4, 15-краун-5, 18-краун-6) оценивали по состоянию плазмоцитарной реакции в условиях хронической пероральной затравки белых крыс в количестве 52 шт.

Степень макрофагально-плазмоцитарной трансформации лимфоидной ткани отражает напряженность иммуногенеза и, прежде всего, уровень выработки антител (иммуноглобулинов) клетками плазмоцитарного ряда. Поэтому в эксперименте была использована плазмоцитарная реакция селезенки и лимфатических узлов белых крыс по [6, 7].

Из клеток плазмоцитарного ряда учитывались плазмобласты (крупные, круглые, с большим ядром и с узкой полоской бледно-голубой цитоплазмы), незрелые плазматические клетки (овальной формы, с несколько эксцентрично расположенным ядром и интенсивно окрашенной в синий цвет цитоплазмой) и зрелые плазматические клетки (мелкие, с эксцентрично расположенным ядром, напоминающим форму колесных спиц с темнобазофильной, часто вакуолизированной цитоплазмой).

Влияние соединений в дозах 1/1000 и 1/10000 ДЛ₅₀ на состояние гуморального и клеточного иммунитета испытывали на 114 белых мышах линии СВА/Лас. По окончании подострого опыта мышей иммунизировали эритроцитами барана. На 4–6-е сутки после введения Т-зависимого антигена выделяли селезенку, определяли селезеночный индекс (%), общее количество ядросодержащих клеток в селезенке и число ядросодержащих клеток (ЯСК) на мг ткани органа, количество розеткообразующих клеток, реакцию бласттрансформации лимфоцитов в ответ на митогенный стимул фитогемагглютинином (ФГА), показатель повреждения нейтрофилов [8, 9]. Состояние напряженности иммунных реакций было изучено и на 162 мышах гибридной линии (СВАхС57ВL)F в подостром опыте при пероральном воздействии веществ в концентрациях 1/1000 и 1/10000 ДЛ₅₀. Антителообразующую способность организма животных оценивали по уровню накопления в селезенке гемолизинпродуцирующих клеток по методу [10]. Гомотрансплантационную активность клеток лимфатических узлов оценивали по уровню ингибирования аллогенного эндоколониеобразования [11]. Функциональную активность Т- и В-лимфоцитов определяли по индексу стимуляции клеток лимфатических узлов

и спленоцитов митогеном ФГА в реакции бласттрансформации [8].

Экспрессию E_1 -, F_c -, C_3 -рецепторов на лимфоцитах селезенки изучали в реакциях розеткообразования [12–14]. Антигенсвязывающую способность лимфоцитов исследовали в реакции связывания эритроцитов барана [9]. Способность Т- и В-лимфоцитов к кооперативному взаимодействию при реализации реакций гуморального иммунитета определяли в системе переноса летально облученным мышам линии BALB/C в количестве 28 шт. клеток костного мозга ($5 \cdot 10^6$) и тимоцитов ($1 \cdot 10^7$) от интактных мышей и подвергшихся введению $1/1000$ ДЛ₅₀ краун-эфиров. Синтез ДНК и белка в лимфомиелоцитных клетках селезенки под влиянием $1/1000$ ДЛ₅₀ краун-эфиров изучали по уровню включения *in vitro* радиоактивных предшественников — 3H -тимидина и ^{14}C -гидролизата белка [15].

По окончании подострого и хронического опытов определяли коэффициенты массы селезенки и тимуса из соотношения массы органа в граммах к массе животного в кг.

Результаты и их обсуждение. Действие краун-эфиров вызывало пролиферативные изменения в селезенке и лимфатических узлах, которые характеризовались увеличением клеток плазматического ряда. У экспериментальных животных отмечалось резкое увеличение зрелых клеток плазмоцитарного ряда в лимфатических узлах и селезенке по сравнению с контрольной группой. Плазмобласты встречались в виде единичных клеток, в несколько большем количестве — незрелые плазматические клетки. Общее количество плазматических клеток было достоверно повышено у опытных животных (табл. 1).

Результаты исследований показали, что влияние 12-краун-4 к окончанию хроническо-

го опыта в дозах $1/1000$ и $1/10000$ ДЛ₅₀ приводило к увеличению общего количества клеток плазмоцитарного ряда в селезенке.

Из всего ряда плазматических клеток преобладали зрелые плазмобласты, незрелых было несколько меньше. Аналогичная картина наблюдалась и в лимфатических узлах.

18-краун-6 и 15-краун-5 проявили сходное с 12-краун-4 действие на плазмоцитарную реакцию лимфатических узлов и селезенки, однако несколько менее выраженное.

По данным [16], зрелые плазматические клетки являются менее активными продуцентами антител по сравнению с плазмобластами и незрелыми плазматическими клетками. Таким образом, можно предположить, что краун-эфир, увеличивая количество зрелых плазматических клеток, подавляют гуморальный иммунитет.

Результаты экспериментов на линейных мышях СВА/Лас свидетельствуют о достоверном снижении селезеночного и тимусного индекса, абсолютного количества ЯСК в селезенке и их числа на 1 мг ткани органа под влиянием краун-эфиров в дозах $1/1000$ и $1/10000$ ДЛ₅₀. Выявлено сильное ингибирующее действие этих веществ на функциональную способность ЯСК (9,8–20,8 % от наблюдавшейся у интактных мышей). Кроме того, макроциклические эфиры 12-краун-4, 15-краун-5, 18-краун-6 в дозе $1/1000$ ДЛ₅₀ достоверно снижали процент розеткообразующих клеток (РОК), бласттрансформацию лимфоцитов в ответ на митоген ФГА и увеличивали повреждение нейтрофилов. Доза $1/10000$ ДЛ₅₀ исследуемых соединений вызывала лишь тенденцию к изменению названных показателей.

Исследование иммунного статуса мышей линии (СВАхС57ВL)F показало, что поступление в организм животных краун-эфиров в дозе

Таблица 1. Состояние плазмоцитарной реакции у белых крыс под воздействием краун-эфиров в хроническом опыте

Плазматические клетки	Число клеток ($M \pm m$)			
	контроль	12-краун-4	15-краун-5	18-краун-6
В селезенке				
незрелые	16,0±2,1	20,5±1,7*	17,4±1,7	25,3±1,6*
зрелые	20,3±1,7	48,6±2,1*	38,6±2,3*	37,5±3,4*
всего	36,3±2,5	69,1±3,2*	45,4±2,4*	62,8±3,6*
В лимфатических узлах				
незрелые	12,4±1,5	16,7±1,2*	15,12±1,30*	12,5±1,8
зрелые	23,4±2,8	40,5±2,1*	35,6±2,4*	35,0±2,3*
всего	35,8±3,1	57,2±2,8*	50,8±1,9*	47,5±3,3*

Примечания: 1. Доза $1/10000$ ДЛ₅₀.

2. * $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

1/1000 ДЛ₅₀ снижало количество антителообразующих клеток, процент антителообразования, стимуляцию клеток лимфатических узлов в реакции бласттрансформации в ответ на действие ФГА, что свидетельствовало о подавлении клеточного и гуморального иммунитета. При воздействии данных веществ на организм мышей гомотрансплантационная активность клеток лимфатических узлов в подавлении аллогенного эндоколониеобразования достоверно снижалась в зависимости от изученной дозы клеток. Кроме того, у животных, получивших 15-краун-5, 12-краун-4, 18-краун-6, наблюдалось снижение бластогенного ответа Т- и В-лимфоцитов на ФГА и ЛПС соответственно на 51,51; 48,50 и 19,17 %.

В результате исследования возможных механизмов подавляющего действия изучаемых веществ на иммунные реакции организма было установлено, что краун-эфир в дозе 1/1000 ДЛ₅₀ достоверно снижают процентное содержание лимфоцитов, экспрессирующих E₁-, F_c- и C₃-рецепторы, а также снижают их антигенсвязывающую способность. Установлено, что у животных, получавших 12-краун-4, 15-краун-5, 18-краун-6, процентное содержание клеток, связывающих 6–8 и >8 эритроцитов, ниже, чем у контрольных животных (табл. 2).

Таблица 2. Влияние 1/1000 ДЛ₅₀ краун-эфиров на процентное содержание лимфоцитов селезенки, связывающих различное количество эритроцитов барана

Количество эритроцитов барана	Содержание лимфоцитов, %			
	конт-роль	12-краун-4	15-краун-5	18-краун-6
4–5	60	82	81	71
6–8	32	16	16	24
>8	8	2	2	3

Изучение способности Т- и В-лимфоцитов к кооперативному взаимодействию показало, что у летально облученных мышей линии BALB/C, получавших $5 \cdot 10^6$ клеток костного мозга и $1 \cdot 10^7$ тимоцитов от животных, предварительно подвергшихся интоксикации краун-

Список литературы

1. Кратенко Р.И. Параметры токсичности и кумулятивные свойства краун-эфиров в краткосрочных опытах. Эксперим. і клін. медицина 2001; 1: 25–28.
2. Кратенко Р.И. Состояние антиоксидантной системы, окислительно-восстановительных процессов и перекисного окисления липидов у крыс при действии ксенобиотиков. Эксперим. і клін. медицина 2002; 4: 12–16.
3. Кратенко Р.И. Отдаленные последствия влияния макроциклических краун-эфиров на организм теплокровных животных. Эксперим. і клін. медицина 2002; 1: 12–16.
4. Жуков В.І., Мітряєв А.Б., Кратенко Р.І. Дія іонізуючого випромінення та 12-краун-4 на активність антиоксидантної системи й інтенсивність перекисного окислення ліпідів. Укр. радіол. журн. 2001; 1: 37–40.

эфирами, наблюдалось достоверно меньшее накопление антителообразующих клеток (780 ± 100) по сравнению с животными, получившими клетки от интактных мышей (1100 ± 120). Исследование состояния нуклеинового и белкового обмена в иммунокомпетентных органах показало достоверное снижение синтеза белка и ДНК в лимфомиелоидных клетках под влиянием 12-краун-4 и 15-краун-5 (табл. 3).

Таблица 3. Уровень включения радиоактивных веществ в клетки селезенки мышей под воздействием краун-эфиров

Вещество	Уровень включений, (M±m) имп/мин/2·10 ⁶ клеток		
	контроль	12-краун-4	15-краун-5
³ H-тимидин	8,3±0,88	5,5±0,68*	5,5±0,45*
¹⁴ C-лейцин	17,1±1,56	11,8±1,10*	11,1±1,23*

* p<0,05 по сравнению с контролем.

18-краун-6 не оказывал существенного влияния на эти процессы.

Выводы

1. Краун-эфир в дозе 1/1000, 1/10000 ДЛ₅₀ приводят к пролиферативным изменениям — резкому повышению количества зрелых плазматических клеток и снижению плазмобластов и незрелых плазматических клеток, что свидетельствует об уменьшении продукции иммуноглобулинов и угнетении гуморального иммунитета.

2. Краун-эфир вызывают снижение селезеночного и тимусного индекса, общей клеточности, функциональной способности ядросодержащих клеток, процента розеткообразующих клеток, бласттрансформации лимфоцитов и повышают повреждение нейтрофилов.

3. Краун-эфир подавляют антителообразование и способность лимфоцитов к кооперативному взаимодействию.

4. Действие краун-эфиров приводит к нарушению синтеза белка и ДНК в лимфомиелоидных клетках.

5. *Кратенко Р.І., Мітряєв А.Б.* Дія іонізуючого випромінювання та 12-краун-4 на фосфоліпідний склад еритроцитів і гепатоцитів білих щурів. Укр. радіол. журн. 2002; 2: 167–170.
6. *Гурвич Г.А.* К методике цитосерологического исследования лимфоидной ткани. Проблемы инфекции, иммунитета и аллергии. М.: Медицина, 1969: 322–327.
7. *Dijk H., Blokma N.* Identification of in vitro antibody secretion by immune spleen cells. J. Immunol. Methods. 1977; 14, 3: 325–331.
8. *Шютт Х.* Реакция бласттрансформации лимфоцитов. Иммунологические методы. Под ред. Г. Фримеля. Пер. с нем. М.: Медицина, 1987: 294.
9. *Jondal M.* Surface markers of human T- and B-lymphocytes. A large population of lymphocytes, forming non-immune rosettes with sheep red blood cells. J. Exp. Med. 1972; 2: 207–215.
10. *Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С.* Иммунология и иммунопатология заболеваний легких. К.: Здоров'я, 1981. 208 с.
11. *Данилова Л.А., Федотенков А.Г., Петров Р.В.* Влияние криоконсервирования на гомотрансплантационную активность лимфоцитов. Пробл. гематол. и переливания крови 1978; 12: 21–25.
12. *Miyema M.* Immunological properties of receptors on lymphocytes. Functional differences between receptor positive and negative lymphocytes in humoral immune responses. Cellular Immunol. 1978; 35, 2: 253–265.
13. *Lymdsten T.* Studies of functional subpopulations of B-cells in mice correction of the immune defect of CBA/N mice by transfer of C3 receptor-bearing B-cells. Cellular Immunol. 1981; 61, 2: 386–396.
14. *Зауэр Х.* Метод иммунных розеток: Иммунологические методы. Под ред. Г. Фримеля. М., 1987: 278–282.
15. *Кеннел Д.* Методы определения радиоактивности РНК, ДНК, белка. Методы исследования нуклеиновых кислот. М., 1970: 138–144.
16. *Eidinger D., Geru I., Elleman C.* Evidence for a role of antibody-independent activation of the alternative complement pathway. Cellular Immunol. 1977; 30, 1: 82–91.

ВПЛИВ КРАУН-ЕФІРІВ НА КЛІТИННИЙ ТА ГУМОРАЛЬНИЙ ІМУНІТЕТ

В.І. Жуков, Р.І. Кратенко

Показано, що краун-ефіри призводять до різкого підвищення кількості зрілих плазматичних клітин і зниження плазмобластів, що свідчить про зменшення синтезу імуноглобулінів і пригнічення гуморального імунітету. Краун-ефіри викликають зниження селезінкового й тимусного індексу, загальної клітинності, функціональної здібності ядромісних клітин, бласттрансформації лімфоцитів і підвищують ушкодження нейтрофілів, а також порушують синтез білка і ДНК в лімфомієлоїдних клітинах.

Ключові слова: краун-ефіри, плазмоцитарна реакція, гуморальний імунітет, бласттрансформація лімфоцитів, синтез білка.

CROWN-ETHERS INFLUENCE ON CELL AND HUMORAL IMMUNITY

V.I. Zhukov, R.I. Kratenko

The research showed the crown-ethers to result in sharp elevation of mature plasmatic cells and the diminishing of plasmoblasts, namely in the decrease in immunoglobulin production and inhibition of humoral immunity. Crown-ethers evoke reduction of spleen and thymus indexes, the amount of general immune cells, the functional ability of nucleus-containing cells, lymphocyte blasttransformation and induction of neutrophylle corruption. As well as in impairment of DNA and protein synthesis in lymphomyeloid cells.

Key words: crown-ethers, plasmocyte reaction, humoral immunity, lymphocyte blastotransformation, protein synthesis.

Поступила 03.02.03

ОЦЕНКА ГИДРОДИНАМИЧЕСКОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ СОСУДИСТОГО РУСЛА СЕРДЦА ЧЕЛОВЕКА С ПОМОЩЬЮ МАТЕМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА АРТЕРИАЛЬНЫХ СЛЕПКОВ

*О.К. Зенин, Г.С. Кирьякулов, И.П. Вакуленко,
Р.В. Басий, Ю.В. Довгялло*

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

Выполнен расчет гидродинамического сопротивления сосудистой системы сердца человека с помощью математического анализа результатов морфометрии пяти коррозийных препаратов коронарных артерий от устьев до мелких ветвей, диам. не более 0,5–0,6 мм. Показано удовлетворительное согласование расчетных и измеренных в физиологическом эксперименте показателей, что подтверждает правильность предложенных анатомических представлений. Последнее может быть использовано в качестве эталона количественных данных нормального строения коронарных артерий сердца человека.

Ключевые слова: артерии сердца, морфометрия, гидродинамическое сопротивление, математическое моделирование.

Вопросы, касающиеся изучения гидродинамического сопротивления сосудистого русла и количественной анатомии сосудов как основного фактора, определяющего сопротивление току крови, привлекают внимание ученых-медиков различных специальностей [1, 2]. Нарушения тока крови в отдельных участках сосудистой системы обусловлены изменением сосудистого сопротивления этих участков [3–5]. Отсутствие в настоящий момент методов, позволяющих рассчитать гидродинамическое сопротивление артериального дерева сердца, сдерживает развитие такого перспективного метода лечения его сосудистой патологии, как коронарная ангиопластика [6, 7].

Все сказанное и определило цель настоящего исследования — рассчитать гидродинамическое сопротивление артериальной системы сердца с помощью математического анализа результатов морфометрии слепков коронарных артерий от устьев до мелких ветвей, диам. не более 0,5–0,6 мм.

Материал и методы. При создании необходимого математического аппарата базировались на следующих допущениях: движение крови по артериям носит ламинарный характер [8], кровь обладает свойствами ньютоновской жидкости, имеет постоянную вязкость ν , каждый сосуд делится на n ветвей, одна из которых имеет больший диаметр по сравнению с другой [9]. Введены коэффициенты $\Delta = D_s/D_l$, $\delta = D_l/D_s$, $x = L/D$, где D_s — диаметр ветви, имеющей меньший диаметр; D_l — диаметр ствола материнского сосуда; D_l — диаметр ветви, имеющей больший диаметр; L — длина сосуда (расстояние между ближайшими точками ветвления).

Возможные значения диаметров сосудов на $(k+1)$ уровне можно записать в виде $D\Delta^k, D\Delta^k\delta, D\Delta^k\delta^2, \dots, D\Delta^k\delta^k$.

Количество сосудов каждого из этих диаметров обозначим через $C_0, C_1, C_2, \dots, C_k$.

Пропускная способность каждого сосуда в соответствии с законом Хагена–Пуазейля определяется соотношением

$$P = \pi d^4 / 8 \nu l = \pi d^3 / 8 \nu x = b d^3,$$

где $b = \pi / 8 \nu x$.

Пропускная способность k -го уровня по закону параллельного соединения равна сумме проводимостей сосудов этого уровня

$$P_k = b(D\Delta^k)^3 C_0 + b(D\Delta^k\delta)^3 C_1 + \dots + b(D\Delta^k\delta^k)^3 C_k$$

или

$$P_k = b D^3 \Delta^{3k} (C_0 + \delta^3 C_1 + \dots + \delta^{3k} C_k).$$

Для следующего уровня пропускная способность определяется рекуррентным соотношением

$$P_{k+1} = P_k \Delta^3 (n-1 + \delta^3).$$

Это выражение можно представить как геометрическую прогрессию со знаменателем $\alpha = \Delta^3 (n-1 + \delta^3)$

$$P_k = b D^3 \alpha^k.$$

Сопротивление k -го уровня есть величина, обратная пропускной способности соответствующего уровня,

$$R_k = 1/P_k = (1/b D^3) \cdot (1/\alpha)^k.$$

Введем обозначение $(1/\alpha) = \beta$, тогда

$$R_k = 1/P_k = (1/b D^3) \cdot \beta^k.$$

Сопротивление всего артериального дерева в силу последовательного характера соединений уровней есть сумма сопротивлений всех уровней

$$R = \sum_{k=1}^m R_k.$$

Используя выражение для суммы m первых членов геометрической прогрессии и считая, что $\beta < 1$, получим

$$R = \sum_{k=1}^m R_k = (1 - bD^3) \cdot \sum_{k=1}^m \beta_k = (1 - bD^3) \cdot (\beta - \beta^{m+1}) / (1 - \beta).$$

Если m достаточно велико, то член β^{m+1} стремится к 0, и им можно пренебречь. Тогда окончательное выражение приобретает простой вид

$$R = (8vx/\pi D^3) \cdot (1 / (\Delta^3(n-1+\delta^3) - 1)).$$

Следует еще раз обратить внимание на то, что полученное выражение справедливо для случая $\beta < 1$ или, что то же самое,

$$\Delta^3(n-1+\delta^3) > 1.$$

Для исследования использовали ранее полученные морфометрические данные о строении коронарных артерий сердец 5 взрослых людей (4 мужчины и 1 женщина), погибших от внесердечных причин (травмы, асфиксия) в возрасте 45–65 лет [9]. Регистрировали параметры, необходимые для модели,

$$D_s, D_r, D_l, L, \Delta, \delta, x, n.$$

Полученные данные статистически обработали.

Результаты. Статистические характеристики показателей структурной организации артериального русла сердца были использованы для расчета сопротивления артериальной системы сердца. Поскольку параметры Δ , δ , x , n входят в знаменатель геометрической прогрессии, то считали целесообразным использовать среднее геометрическое этих величин.

Проверка названных параметров для графа артериального русла сердца на математическое условие сходимости дает отрицательный результат. Для более глубокого изучения причин этого явления исходный граф был разделен на два подграфа: сосуды первого типа, где условие сходимости не выполняется, и второго типа, где оно выполняется (таблица). Сходящийся граф имеет материнские сосуды меньшего диаметра, а дочерние сосуды — большего, и соответственно этому коэффициенты Δ больше и δ меньше, чем граф, где условие сходимости не выполняется.

Существенные различия обнаружены также в скорости уменьшения диаметра сосудов в подграфах. Ее рассчитывали как отношение разности начального и конечного диаметра участка сосуда к его длине. Этот показатель в подграфе первого типа для сосудов с D_s составляет около 179 мкм/мм, а для сосудов с D_l — 92 мкм/мм. В подграфе второго типа они значительно меньше и составляют соответственно 127 и 1 мкм/мм. Эти данные свидетельствуют о том, что скорость уменьшения диаметра сосудов в процессе деления сходящегося графа гораздо меньше, чем в графе, где условие сходимости не выполняется. Общее же

количество уровней деления в нашем исследовании равнялось 10.

Сопrotивление сосудов сходящегося графа для бесконечного числа уровней деления составляет 400 Па·с/мл.

Обсуждение результатов. Отсутствие математического условия сходимости для общего графа артериального русла сердца означает, во-первых, что для достаточно большого (бесконечного) числа уровней деления сосудов такого графа сопротивление сосудистого русла будет крайне (бесконечно) велико, во-вторых, для малого (конечного) числа уровней деления сосудов параметр сопротивления будет крайне неустойчивым. Отсутствие сходимости параметров исследуемого графа, на наш взгляд, связано не с биологическими факторами, а обусловлено особенностями измерений, в частности тем, что они получены путем усреднения геометрических характеристик двух различных в функциональном отношении типов сосудов.

Эти соображения побудили нас разделить исходный граф по математическому условию сходимости на два подграфа и провести их раздельное исследование. Исследование показало, что сосуды сходящегося графа имеют больший диаметр и меньшую скорость его уменьшения в процессе деления. Последнее позволяет отнести их к сосудам «магистрального» типа. Сосуды графа, где условие сходимости не выполняется, мы отнесли к сосудам «питающего» типа, так как они имеют свойство делиться с быстрым уменьшением диаметра, что необходимо для образования капилляров. Общее сопротивление уровня в силу параллельного соединения его сосудов равно сумме обратных сопротивлений сосудов. Поскольку сопротивление «питающих» сосудов R_n значительно выше сопротивления «магистральных» сосудов R_m , то $(1/R_m) \gg (1/R_n)$, и поэтому величиной $(1/R_n)$ можно пренебречь. Таким образом, сопротивление общего артериального русла сердца будет определяться в основном сопротивлением «магистральных» сосудов.

Учитывая данные о том, что сопротивление артерий приблизительно равно 2/3 общего сопротивления сосудов (включая капилляры и венозный отдел), то последнее в сердце должно быть порядка 600 Па·с/мл. Известно, что сопротивление сосудов сердца в покое равно 3300 Па·с/мл и уменьшается при максимальной вазодилатации в 5 раз [3]. Следовательно, рассчитанное нами сопротивление соответствует реальности для случая максимальной вазодилатации. Этот результат легко объяснить, если учесть, что изготовление сосудистых слепков проводилось на сердцах умерших людей, у которых сосуды из-за за-

Суммарная статистика основных параметров артериального русла, где условие сходимости не соблюдается (в числителе) и соблюдается (в знаменателе)

Вариант	D_t	D_s	D_l	L	Δ	δ	x	n
Среднее	1,56	0,69	1,09	7,38	0,43	1,88	5,53	2,19
	1,37	0,85	1,36	6,99	0,64	1,78	5,57	2,03
	1,50	0,50	1,0	6,23	0,47	1,60	4,88	2,0
Медиана	1,20	0,85	1,25	5,0	0,62	1,60	4,0	2,0
	1,0	0,50	1,0	4,0	0,50	1,0	7,69	2,0
Мода	1,0	1,0	1,0	4,0	0,50	2,0	7,69	2,0
	1,38	0,56	0,92	5,95	0,41	1,65	4,31	2,15
Геометрическое среднее	1,23	0,74	1,21	5,15	0,60	1,63	4,20	2,02
	0,80	0,44	0,63	4,69	0,14	1,34	4,22	0,47
Стандартное отклонение	0,64	0,45	0,64	6,21	0,21	0,82	4,47	0,18
	0,10	0,05	0,08	0,61	0,02	0,17	0,55	0,06
Ошибка среднего	0,08	0,06	0,08	0,80	0,02	0,10	0,58	0,02
	0,50	0,10	0,20	1,0	0,07	1,0	0,66	2,0
Минимум	0,50	0,20	0,40	1,0	0,20	1,0	0,66	2,0
	5,0	2,50	3,49	19,2	0,69	10,0	25,0	4,0
Максимум	3,0	2,50	3,0	33,3	1,0	5,0	25,0	3,0
	1,0	0,50	0,50	3,97	0,33	1,0	2,63	2,0
Нижняя квартиль	1,0	0,50	0,90	2,96	0,50	1,11	2,27	2,0
	2,0	1,0	1,50	10,0	0,50	2,0	7,14	2,0
Верхняя квартиль	2,0	1,0	2,0	9,09	0,80	2,0	7,69	2,0
	1,58	1,60	1,20	0,85	-0,34	4,20	2,42	2,60
Асимметрия	0,77	1,28	0,73	2,15	0,11	1,79	1,99	5,33
	4,96	5,03	3,78	2,66	-1,06	13,19	7,53	8,16
Стандартная асимметрия	2,43	4,04	2,32	6,76	0,35	5,67	6,24	16,9
	4,69	4,15	2,27	-0,09	-0,15	22,97	8,69	6,34
Экссесс	0,20	2,41	0,16	5,54	-0,66	3,84	5,55	27,36
Стандартный эксцесс	7,36	6,51	3,56	-0,14	-0,24	36,02	13,52	9,94
	0,31	3,81	0,25	8,69	-1,05	6,08	8,70	43,26

Примечание. D_t — диаметр ствола материнского сосуда; D_s — диаметр ветви, имеющей меньший диаметр; D_l — диаметр ветви, имеющей больший диаметр; L — длина сосуда (расстояние между ближайшими точками ветвления); $\Delta = D_s/D_t$, $\delta = D_l/D_s$, $x = L/D$; n — отношение количества сосудов, выходящих из точки ветвления к количеству сосудов, входящих в нее.

предельной ишемии находились в крайней степени расширения.

Таким образом, согласование расчетных и измеренных в физиологическом эксперименте показателей подтверждает правильность предложенных нами анатомических пред-

ставлений о структурной организации артериального русла сердца человека. Последнее может быть использовано в качестве эталона количественных данных нормального строения коронарных артерий сердца.

Список литературы

1. Покровский А.И. Диагностика ложных аневризм дистальных анастомозов после реконструктивных операций в аортобедренной зоне. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 1993; 2: 16–19.
2. Schregel W., Schaefermeyer H., Sihlewissel M. Transcranial Doppler sonography during isoflurane N2O anesthesia and surgery: Flow velocity, «vessel area» and «volume flow». Canadian J. Anesthesia 1995; 41, 3: 231–238.
3. Физиология человека; В 4-х томах. Пер. с англ. Т. 3. Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. М.: Мир, 1986. 288 с.
4. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. М.: Медицина, 1976. 463 с.

5. *Grodins F.S.* Integrative cardiovascular physiology: A mathematical synthesis of cardiac and blood vessel hemodynamics. *Quart. Rev. Biol.* 1959; 34: 93–16.
6. *Роева Л.А., Селезнева М.Н., Крикавцов А.С. и др.* Влияние степени окклюзии коронарных артерий на гидродинамику аортокоронарных шунтов различной геометрии. *Мед. техника* 1993; 6: 10–14.
7. *Крикавцов А.С., Роева Л.А., Селезнева М.Н. и др.* Гидродинамическая оценка некоторых видов аортокоронарного шунтирования. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия* 1993; 6: 31–35.
8. *Сигал З.М.* Феномен взаимопреобразования пульсового и непрерывного кровотока в интрамуральных артериях. *Изв. АН СССР. Сер. биол.* 1982; 5: 795–799.
9. *Шляховер В.С., Зенін О.К., Сердюк О.М. та ін.* Кількісна анатомія кровообігу серця людини. *Арх. клин. и эксперим. медицины.* 1995; 4, 2: 130–133.

ОЦІНКА ГІДРОДИНАМІЧНОГО ОПОРУ СУДИННОГО РУСЛА СЕРЦЯ ЛЮДИНИ ЗА ДОПОМОГОЮ МАТЕМАТИЧНОГО АНАЛІЗУ АРТЕРІАЛЬНИХ ЗЛІПКІВ

О.К. Зенін, Г.С. Кір'якулов, І.П. Вакуленко, Р.В. Басій, Ю.В. Довгялло

Проведено розрахунок гідродинамічного опору судинної системи серця людини за допомогою математичного аналізу результатів морфометрії п'яти корозійних препаратів коронарних артерій від гирл до дрібних усть діам. не більше 0,5–0,6 мм. Показано задовільне узгодження розрахункових і вимірених у фізіологічному експерименті показників, що підтверджує слушність запропонованих анатомічних уявлень. Останнє може бути використано як еталон кількісних даних нормальної будови коронарних артерій серця людини.

Ключові слова: *артерії серця, морфометрія, гідродинамічний опір, математичне моделювання.*

ESTIMATION OF HYDRODYNAMIC RESISTANCE VASCULAR OF CHANNEL HEART OF THE MAN THROUGH THE MATHEMATICAL ANALYSIS ARTERIAL CASTS

О.К. Zenin, G.S. Kiryakulov, I.P. Vaculenko, R.V. Basiy, Y.V. Dougiallo

The account of hydrodynamic resistance vascular of system of heart of the man is carried out through the mathematical analysis of results morphometry 5 of corrosion preparations coronary arteries from ostium up to fine branches, diameter no more than 0,5–0,6 mm. It is shown the satisfactory coordination of the parameters, settlement and measured in physiological experiment, that proves the offered anatomic representations. Last can be used as the standard of the quantitative data of normal structure coronary arteries of heart of the man.

Key words: *arteries of heart, morphometry, hydrodynamical resistance, mathematical analysis.*

Поступила 24.10.02

ЛАЗЕРНА ТЕРАПІЯ РАДІАЦІЙНИХ УРАЖЕНЬ ЯЄЧНИКІВ

М.К. Адейшвілі-Сиромятнікова

Харківський державний медичний університет

В експерименті на білих лабораторних пацюках встановлено, що після впливу на яєчники іонізуючого опромінення відбудовні процеси у них визначаються інтенсивністю ушкодження структури хроматину і ступенем перекручування спадкоємної програми. Показано також, що лазерне опромінення зон проекції цього органа чи біологічно активних точок сприяє збереженню від руйнування (граючи радіопротекторну роль) структур яєчників. Крім того, лазерна терапія значно стимулює процеси репаративної регенерації в радіаційно уражених яєчниках. І чим раніше почнеться застосування лазерного опромінювання після іонізуючого, тим активнішими будуть відбудовні процеси.

Ключові слова: *яєчники, іонізуюче опромінювання, лазерне опромінювання.*

Проблема усунення наслідків радіаційної поразки органів і тканин до сьогодні залишається актуальною. Особливу гостроту вона набула після масштабних аварій ядерних установок і реакторів.

Разом із появою відомостей про руйнівну дію радіації розроблялися і заходи для усунення наслідків цієї дії. Були запропоновані десятки речовин, що відіграють радіопротекторну роль. Проте використання лазерного випромінювання, що має таку ж електромагніт-

ну природу, що й іонізуюче, для корекції його впливу тільки-но почалось. Хоча перша робота, у якій було виявлено підвищення регенераційної здатності м'язової тканини, ураженої рентгенівськими променями внаслідок дії на неї лазерним випромінюванням, була опублікована ще в 1980 р. [1].

Надалі з'явилася серія робіт, у яких радіопротекторна роль лазерного випромінювання була показана на різних тканинах [2–6]. У цих роботах із застосуванням морфометричних

і електронно-мікроскопічних методів дослідження підтверджена активізація репаративної регенерації радіаційно уражених тканин лазерним випромінюванням. Причому цей ефект спостерігався як у радіочутливих органах [7], так і радіорезистентних [8].

Враховуючи підвищений інтерес до обґрунтування захисних механізмів у структурній організації яєчників при радіаційному впливі, вивчали реакцію тканин і клітин цього органа при послідовному впливі на нього радіації і лазерного опромінення.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на 57 пацюках-самках лінії Вістар 6-місячного віку. З них контрольну групу склали 23 пацюки. Експериментальна група була розподілена на 4 підгрупи по 8–9 тварин у кожній. Тварини утримувалися в умовах віварію, харчування відповідало нормам, передбаченим для даного виду тварин Інститутом харчування НАН України. Рентгенівське опромінення здійснювали в Харківському НДІ медичної радіології за допомогою апарата РУМ-17. Опромінення проводилося в спеціальній клітині-пеналі, у рівному полі, у спинно-вентральній позиції. Параметри опромінення: напруга на трубіці — 200 кВ, анодний тиск — 10 мА, фільтр — ЗА1, енергія — 65 КЕВ, потужність експозиційної дози — 456 Р/хв, доза опромінення — 4,7 Гр, термін опромінення — 1 хв.

Лазерне опромінення здійснювалося гелій-неоновим лазером ЛГ-75, що працював у безупинному режимі, з довжиною хвилі 632,8 нм, при щільності потужності 10–15 мВт/см², у зонах проекції яєчників (експозиція 3 хв) і в

біологічно активних точках (Е 60, Слп, GJ4). При лазеропунктурі експозиція складала 15 с.

Лазерне опромінення починалося після загального рентгенівського через 1, 5, 15 і 60 діб. Тварин виводили із досліду методом декапітації, після чого брали шматочки тканин яєчника для гістологічних і електронно-мікроскопічних досліджень.

Спосіб опрацювання тканин для зазначених методів дослідження, як і результати морфологічних змін в експериментальних умовах, відбитий у попередніх наших роботах [9, 10].

У цій роботі наведено дані морфометричного аналізу, проведеного на напівтонких зрізах, і стереологічного аналізу після вивчення ультраструктур на ультратонких зрізах. На напівтонких зрізах визначали об'єм клітинних ядер V_n^a (у мкм³), об'ємні частки паренхіми $V_{V_n^a}$ і стромы $V_{V_{st}}$, а також їхнє співвідношення — $V_{V_n^a}/V_{V_{st}}$, а на позитивах ультратонких зрізів, що мали стандартні розміри, визначали об'ємні частки мітохондрій — $V_{V_{mx}}$ (%). Усі дані були статистично оброблені згідно з рекомендаціями [11].

Результати та їх обговорення. Отримані дані показали, що через 24 год після рентгенівського опромінення при одночасному впливі лазерної терапії тільки в окремих клітинах яєчників спостерігалися деструктивні процеси. При цьому загальна картина структурованості й упорядкованого розташування компонентів яєчників зберігалася. А дуже чутливі до різного типу впливів мітохондрії зберігали об'ємні частки, що були близькими до норми (табл. 1).

Таблиця 1. Інформаційні показники об'ємів ядер овоцитів у яєчниках пацюків після комбінованого рентгенівського і лазерного опромінювання, біт

Початок лазерного впливу	Інформаційні показники	Контроль	Rg + ЛО	Rg + ЛП
24 год по тому	H	1,2513	1,2816	1,2718
	h	0,4990	0,5168	0,5074
	R	50,10	48,31	49,25
5 днів по тому	H	1,2633	1,2764	1,2706
	h	0,4985	0,5114	0,5032
	R	50,15	48,86	49,68
15 днів по тому	H	1,2645	1,2700	1,2625
	h	0,4988	0,5103	0,4931
	R	50,12	48,97	50,69
60 днів по тому	H	1,2423	1,2611	1,2603
	h	0,4752	0,5023	0,4960
	R	52,48	49,77	50,40

Примітка. Тут і в табл. 2–4: Rg — рентгенівське опромінення; ЛО — лазерне опромінення; ЛП — лазеропунктура; H — групова ентропія; h — відносна ентропія; R — коефіцієнт надмірності.

У цей період експерименту продовжувалась проліферація епітеліальних клітин, що покривають овоцити, які здійснювали свої специфічні функції, причому близько 2/3 фолікулоцитів можна віднести до «світлих», тобто активно працюючих. Комбіноване опромінення не перешкоджало розвитку з фібробластоподібних клітин текоцитів, а весь стероїдогенний комплекс, описаний в роботі [12], у їхній цитоплазмі був наявним. Останнє означає, що ці клітини продовжують синтез стероїдних гормонів.

Основний структурний компонент яєчників — овоцити в умовах комбінованого рентгенівського і лазерного опромінення також розвиваються. Крім зберігання більшості ультраструктур від ушкодження при комбінованому опроміненні (це було описано в [9, 10]), об'єми ядер овоцитів і об'ємні частки мітохондрій зменшуються незначно (табл. 2, 3).

їхньої секреції, внаслідок чого кількість колагенових і еластичних волокон зростає. У цих умовах відбувається зменшення об'ємних часток власне працюючих елементів яєчників — паренхіми і, природно, ріст об'ємних часток строми. Безумовно, співвідношення зазначених компонентів також змінюється (табл. 4).

Слід зазначити, що порівняння експериментальних груп тварин, які опромінювалися лазерним генератором з 1-го і з 5-го дня після радіаційної поразки, навіть до 15 і 20 днів експерименту, показує структурні і морфометричні розходження. Так, у яєчниках пацюків, що одержували сеанси лазерної терапії з 5-го дня, незрівнянно більшими були патоморфологічні зміни у порівнянні з тими, які опромінювалися з 1-го дня експерименту.

Збільшення терміну застосування лазерної терапії до 15 діб призводило до ще більш великих деструктивних змін у яєчниках. По-

Таблиця 2. Об'єм ядер овоцитів у яєчниках пацюків після комбінованого рентгенівського і лазерного опромінювання, ($M \pm m$) $\mu\text{км}^3$

Початок лазерного впливу	Контроль	Rg + ЛО	Rg + ЛП
24 год по тому	2019,17±22,40	2007,12±16,14	2024,40±27,14
5 днів по тому	2020,41±23,04	2000,11±17,45	2016,36±30,06
15 днів по тому	2091,37±20,14	1901,12±19,20	2023,40±21,15
60 днів по тому	2214,31±22,81	1848,52±21,88	1897,65±28,42

Таблиця 3. Об'ємні частки мітохондрій у клітинах яєчників пацюків після комбінованого рентгенівського і лазерного опромінювання, ($M \pm m$) %

Початок лазерного впливу	Контроль	Rg + ЛО	Rg + ЛП
24 год по тому	12,20±0,13	13,17±0,13	13,26±0,18
5 днів по тому	12,23±0,11	11,87±0,11	12,01±0,16
15 днів по тому	12,34±0,19	9,12±0,12	10,40±0,17
60 днів по тому	12,41±0,23	8,43±0,10	9,11±0,15

Застосування лазерного впливу через 5 діб після загального рентгенівського опромінення дає цілком іншу картину структурної організації яєчників. До цього часу в тканинах яєчників розвиваються суттєві патоморфологічні зміни. Найбільш радіочутливі елементи, такі як ендотеліоцити, хроматин клітинних ядер і обидва види ендоплазматичної сітки і мітохондрії, в значній кількості руйнуються. Дуже інтенсивно це відбувається у фолікулоцитах, а також у лютеоцитах і текоцитах у різні фази естрального циклу. Значне зменшення об'ємних часток досліджуваних ультраструктур це об'єктивно підтверджує (табл. 2, 3).

У цей період експерименту сполучнотканинні компоненти яєчників розростаються: росте число зрілих фібробластів і продуктів

рушувалася васкуляризація, стероїдогенез, при цьому число компонентів стероїдогенного комплексу різко зменшувалося, знижувалися об'єми ядер овоцитів і об'ємні частки паренхіми яєчників (див. табл. 1–3).

Проведення курсу лазерної терапії через 60 діб після радіаційної поразки яєчників, як і слід було сподіватися, давало ще більш слабкий відновний і морфоутворюючий ефекти. За 2 міс після променевої поразки в тканинах яєчників пацюків розвивалася безліч альтернативних, патоморфологічних і дисфункціональних процесів, що мають дуже часто необоротний характер. При цьому поділ клітин фолікулярного епітелію майже припиняється, що, безумовно, гальмує розвиток зернистого шару й усього фолікула.

Таблиця 4. Об'ємні частки паренхіми (Vv_n), строми (Vv_{cm}) та їх співвідношення (Vv_n/Vv_{cm}) у клітинах яєчників пацієнтів після комбінованого рентгенівського і лазерного опромінювання, ($M \pm t$) %

Початок лазерного впливу	Інформаційні показники	Контроль	Rg + ЛО	Rg + ЛП
24 год по тому	Vv_n	71,30±0,84	71,04±1,16	71,20±1,32
	Vv_{ct}	27,50 ±0,52	30,14±0,56	29,86±0,80
	Vv_n/Vv_{ct}	2,36±0,03	2,47±0,05	2,52±0,02
5 днів по тому	Vv_n	71,42±0,97	70,64±1,26	70,86±1,40
	Vv_{ct}	28,58±0,63	29,36±0,60	29,14±0,71
	Vv_n/Vv_{ct}	2,49±0,04	2,40±0,03	2,43±0,03
15 днів по тому	Vv_n	71,06±1,28	70,16±1,31	70,38±1,35
	Vv_{ct}	28,94±0,70	29,84±0,46	29,62±0,53
	Vv_n/Vv_{ct}	2,45±0,03	2,35±0,02	2,37±0,04
60 днів по тому	Vv_n	70,83±1,36	67,53±1,39	68,09±1,01
	Vv_{ct}	29,17±0,43	32,47±0,54	31,97±0,37
	Vv_n/Vv_{ct}	2,42±0,02	2,07±0,06	2,12±0,04

Проте проведення 15-добового курсу лазерного опромінення у цих тварин забезпечує стимуляцію, насамперед, внутрішньоклітинної регенерації. Слід підкреслити, що відновлюються органели в клітинах із цілісними ядрами (і наявністю еухроматину) і з неушкодженими цитоплазматичними мембранами.

Клітини яєчників, у яких виникли каріопікноз і каріорексис, а також із зруйнованою плазмолемою, як правило, вже не могли регенерувати свої органели й гинули. Застосування лазерної терапії навіть у цей період експерименту стимулює не тільки відновлення uszkodжених, але й формування нових ультраструктур і компонентів тканин у яєчниках. При цьому відбувається зсув досліджуваних показників морфометричного аналізу в сприятливий бік (див. табл. 1–3).

Утворення в яєчниках ділянок з типовими некротичними змінами паренхіми органа веде до падіння кількості матеріальних компонентів для здійснення їхньої специфічної функції: гормонотворення й овогенезу, внаслідок чого порушуються естральні цикли. Про подовження і припинення естральних циклів, порушення овогенезу, а також затримку статевого дозрівання при опроміненні тварин навіть малими дозами радіації повідомляється в роботі [13].

Варто тільки відзначити, що починаючи з двох діб у клітинах яєчників спостерігаються процеси внутрішньоклітинної регенерації. Проте цей процес малоактивний і займає незначні зони яєчників. Відомо, що через кілька місяців і навіть років після променевої поразки в тканинах яєчників спостерігаються

порушення структурно-метаболічного гомеостазу [14]. Очевидно, репаративні процеси, що відбуваються в яєчниках після впливу на них іонізуючого випромінювання, визначаються насамперед інтенсивністю відновлення спочатку ушкодженої структури хроматину і ураженням спадкової програми, як це підтверджує і G. Casarett [15]. У цьому плані дуже істотним є установлення факту зберігання відруйнованої і, з іншого боку, стимуляція відновлення ушкодженого хроматину клітинних ядер унаслідок застосування лазерної терапії, що надалі сприяє інтенсифікації репаративної регенерації.

Порівняння активності стимуляції цього процесу до і після лазерного опромінення зон проекції яєчників і біологічно активних точок показало, що інтенсивніше це здійснюється після лазеропунктури.

Висновки

1. Лазерне опромінення веде до посилення процесів репаративної регенерації ушкоджених радіацією компонентів яєчників, а також стимулює формування нових структурних компонентів цього органа.

2. З метою більшої ефективності структуророзберігаючих, репаративних і морфоутворюючих процесів, що стимулюються лазерною терапією, останню необхідно проводити якнайшвидше після променевої поразки яєчників.

3. Лазерне опромінення, що здійснюється після іонізуючого, дає більш істотні результати при застосуванні лазеропунктури точок, генетично пов'язаних із яєчниками.

Список літератури

1. *Ильасова Ш.Г., Попова М.Ф.* Влияние лучей гелий-неонового лазера на процесс пострadiационного восстановления в тканях скелетной мышцы. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1980; 89, 2: 222–224.
2. *Кулиш В.П.* Структурная организация слизистой оболочки желудка под воздействием рентгеновского и лазерного облучения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1993. 22 с.
3. *Мацюк Л.М.* Возрастные особенности строения нервов и мышц задней группы бедра при сочетании гипо- и гиперкинезии и лазеропунктуры: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1994. 16 с.
4. *Перелигина Л.А.* Морфофункциональная организация миокарда в условиях ионизирующего та лазерного опроминения. Укр. радіол. журн. 1996; 2: 79–82.
5. *Самойлов Н.Г.* Морфофункциональные изменения в нервно-мышечном аппарате и органах чувств при лазерном облучении. Успехи соврем. биол. 1990; 109, 2: 301–311.
6. *Самойлов Н.Г.* Эффективность лазеропунктуры в сохранении структуры скелетных мышц при длительной гипокинезии. Космич. биол. и авиакосм. мед. 1991; 2: 61–63.
7. *Авакян Ф.В.* Макромикроскопическая анатомия и миеоархитектоника нервов селезенки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1991. 25 с.
8. *Перельгина Л.А., Самойлов Н.Г., Стеченко Л.А.* Радиация, сердце, лазер. Харьков: Изд-во УЭАН, 1996. 206 с.
9. *Адейшвили-Сыромятникова М.К.* Ультрaструктурное состояние яичников у крыс после общего рентгеновского облучения в полудетальной дозе. Укр. радіол. журн. 1993; 3: 189–194.
10. *Адейшвили-Сыромятникова М.К.* Сочетанное действие рентгеновского и лазерного облучения на репродуктивную систему крыс. Фотобиология и фотомедицина 2001; 2: 52–53.
11. *Минцер О.П., Угаров В.Н., Власов В.В.* Методы обработки медицинской информации. К.: Вища школа, 1982. 160 с.
12. *Волкова О.В.* Функциональная морфология женской репродуктивной системы. М.: Медицина, 1983. 224 с.
13. *Dobson R.L., Kwan T.C., Straune T.* Tritium effect on germ cells and fertility. Risks tritium exposure: European Seminar. Luxemburg, 1984: 285–296.
14. *Москалев Ю.И., Стрельцова В.Н.* Отдаленные последствия радиационного поражения. Неопухолевые формы. М.: ВИНТИ, 1987; 6. 211 с.
15. *Casarett G.W.* Radiation histopathology. Boca Ration: CRC Press. 1980; 1. 160 p.; 2. 176 p.

ЛАЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАДИОАКТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ЯИЧНИКОВ***М.К. Адейшвили-Сыромятникова***

В эксперименте на белых лабораторных крысах установлено, что после влияния на яичники ионизирующего облучения восстановительные процессы в них определяются интенсивностью повреждения структуры хроматина и степенью искажения наследственной программы. Показано также, что лазерное облучение зон проекции этого органа или биологически активных точек сохраняет от разрушения (играя радиопротекторную роль) структуры яичников. Кроме того, лазерная терапия значительно стимулирует процессы репаративной регенерации в радиационно пораженных яичниках. И чем раньше начнется применение лазерного облучения после ионизирующего, тем активнее будут происходить восстановительные процессы.

Ключевые слова: *яичники, ионизирующее облучение, лазерное облучение.*

LASER THERAPY AT RADIOACTIVE AFFECTIONS OF OVARY***М.К. Adejshvili-Syromyatnikova***

In the experiment on white laboratory rats it was established that after the influence of ionizing radiation on the ovaries, their regeneration processes are determined by the damage intensity of chromatin structure and by the grade of genetic programme distortion. It was also shown that laser radiation of this organ's projection zones or biologically active points saves from damage ovaries' structures (protecting thus from radiation). What's more, laser therapy considerably stimulates the processes of regeneration in ovaries affected by radiation. That the earlier we begin using laser radiation after ionizing radiation, the more active will be the regeneration processes.

Key words: *ovaries, ionizing radiation, laser radiation.*

Поступила 03.02.03

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ГНОЙНЫХ РАН ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА «ОСПАМОКС»

С.Н. Григоров, О.В. Наумова

Харьковский государственный медицинский университет

Приведены данные морфологического исследования процессов репарации в гнойной ране при использовании антибактериального препарата «Оспамокс», являющегося препаратом выбора при лечении местных гнойно-воспалительных процессов мягких тканей.

Ключевые слова: *гнойная рана, репарация, антибиотики, эксперимент.*

Проблема лечения гнойно-воспалительных ран мягких тканей, несмотря на многочисленные исследования в этой области, остается актуальной и на сегодняшний день. Усиленное внимание к этой проблеме объясняется значительным числом гнойно-воспалительных процессов, частота которых не имеет тенденции к снижению, количество больных с такими процессами составляет примерно 1/3 всех хирургических больных [1]. Это обуславливает значимость лечения данных заболеваний не только в медицинском, но и в социально-экономическом аспекте [2].

Особенности течения гнойных процессов в современных условиях (увеличение роли антибиотикорезистентных, условно-патогенных и сапрофитных микроорганизмов, изменение реактивности и снижение иммунорезистентности макроорганизма, аллергияция населения и т. д.) требуют использования новых методов лечения, в том числе и с применением антибактериальных препаратов широкого спектра действия [2, 3]. Одним из последних является полусинтетический антибиотик «Оспамокс» группы пенициллина, активный в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния антибактериального препарата «Оспамокс» на процессы репарации в гнойной ране при экспериментальном ее моделировании.

Материал и методы. Работа проводилась на самцах крыс популяции Вистар массой 180–200 г. Животные были разделены на четыре группы по 18 особей в каждой. Крысам контрольной группы, проводили линейный разрез кожи с подлежащей клетчаткой и мышцей левого бедра. Крысам 1, 2 и 3-й групп моделировали гнойную рану путем внутримышечного введения смеси микроорганизмов в количестве 16 млрд КОЕ в 1 мл физиологического раствора (по 8 млрд стандартного штамма *S. aureus* и клинического штамма *S. pyogenes*). Че-

рез двое суток абсцесс вскрывали. В контрольной и 1-й исследуемой группах лечение не проводилось. Животным 2-й и 3-й групп 2 раза в сутки внутримышечно в противоположное бедро вводили растворы антибиотиков: 2-й — линкомицин в суточной дозе 300 мг, 3-й — оспамокс 4 мг в сутки.

По 6 животных из каждой группы выводили из эксперимента на 1-е, 3-и и 7-е сутки после операции. Материалом для морфологического исследования служили иссеченные раны с полоской прилегающих тканей. Материал фиксировали в 10% -ном нейтральном формалине, после чего иссекали кусочки перпендикулярно длиннику раны. После спиртовой проводки и парафиновой заливки срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизон, по Маллори, ставилась ШИК-реакция, реакция Браше на РНК, реакция Фельгена–Россенбека на ДНК.

Результаты и их обсуждение. В контрольной группе в 1-е сутки после операции в краях и дне раны отмечался выраженный отек, слабо выраженная лейкоцитарная инфильтрация, расстройства кровообращения в виде гиперемии, стазов, краевого стояния лейкоцитов в сосудах. Раневую поверхность покрывает тонкий слой грубоволокнистых масс фибрина с узкой полосой лейкоцитарно-некротических наложений (рис. 1). Полость раны выполнена некротизированными тканями. На 3-и сутки эксперимента отечность краев раневой полости уменьшается, однако клеточная инфильтрация была более выражена по сравнению с первыми сутками. В инфильтрате преобладали нейтрофилы, плазмоциты, макрофаги. В поверхностных слоях раны параллельно ее краю определялся бессосудистый слой рыхлолежащих фибробластов с интенсивной реакцией Браше в цитоплазме, ниже этого слоя встречаются островки новообразованных сосудов со слабо ШИК-положитель-

ной базальной мембраной и интенсивной реакцией Браше в цитоплазме эндотелиоцитов. Полость раны очищалась от некротизированных тканей. В эпителии краев раны имели место единичные митозы, в ядрах — слабовыраженная реакция на ДНК. На 7-е сутки полость раны выполнена грануляционной тканью, состоящей из тонкостенных сосудов, вокруг которых лежат фибробласты, нейтрофилы, макрофаги, тучные клетки. Интенсивность реакции на РНК в цитоплазме фибробластов несколько ниже по сравнению с первыми сутками. Между фибробластами определяются тонкие коллагеновые волокна, окрашивающиеся пикрофуксином в красный, по Маллори — в синий цвет. По поверхности зоны сосудов тянется широкий слой параллельно лежащих грубых фуксинофильных коллагеновых волокон с немногочисленными фибробластами. В краях раны под струпом отмечаются пальцевидные нарастания эпидермиса на слой грануляционной ткани. В эпителиоцитах отмечается усиление реакции Фельгена–Россенбека.

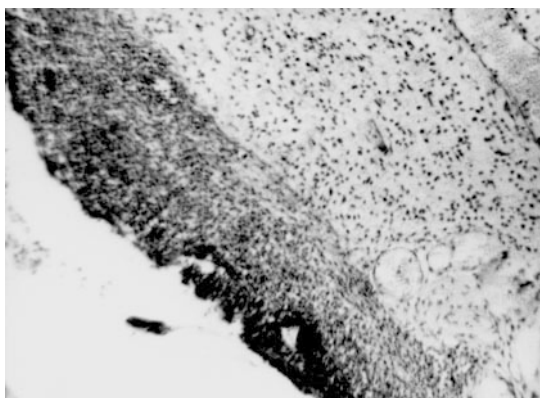


Рис. 1. Раневая поверхность, ложная операция, 1-е сутки. Слой грубоволокнистых масс фибрина и узкая полоска лейкоцитарно-некротических наложений; отек тканей, выраженное полнокровие сосудов. Окраска гематоксилином и эозином. х 100

В 1-й исследуемой группе в 1-е сутки после вскрытия абсцесса интенсивность воспалительной реакции в дне и краях раны (отек тканей, расстройство кровообращения, клеточная инфильтрация) намного выраженнее и распространеннее по сравнению с контролем. Нижние отделы дермы и мышечный слой дна раны густо нафаршированы колониями бактерий, лежащими свободно. Часть микробов обнаруживается в цитоплазме нейтрофилов и макрофагов (фагоцитоз). Лейкоцитарно-микробный инфильтрат распространяется вглубь, в низлежащие ткани (демаркационная зона), местами формируя микроабсцессы. Полость раны выполнена колониями бактерий, лейко-

цитами, свертками крови, массивными пластами некротизированных тканей. На 3-и сутки сохраняется воспалительный отек стенок раны с некоторым уменьшением выраженности клеточной инфильтрации. В глубоких отделах раны встречаются вторичные некрозы, кровоизлияния, очаги гнойного расплавления тканей. Островки грануляционной ткани немногочисленны, располагаются преимущественно в глубоких отделах раны. Базальная мембрана эндотелиоцитов сосудов грануляционной ткани слабо ШИК-позитивна. По краю раны тянется узкий слой рыхло расположенных фибробластов, между которыми встречаются немногочисленные нежные фуксинофильные коллагеновые волокна. На 7-е сутки отечность тканей сохраняется. Края раневой полости по всему периметру — с непрерывным узким слоем грануляционной ткани, в верхнем бессосудистом слое которого среди фибробластов появляются немногочисленные грубоволокнистые структуры. В тканях глубоких отделов раны встречаются вторичные некрозы, в том числе и в грануляционной ткани, очаговые и сливные кровоизлияния, абсцессы мышечной и жировой ткани (рис. 2). В сосудах нередко обнаруживаются септические эмболы. В полости раны, как и в предыдущие сроки, находятся некротические массы, сохраняется зона демаркационного воспаления. Процесс эпителизации раны резко замедлен, реакция Фельгена–Россенбека в эпителиоцитах слабо выражена.

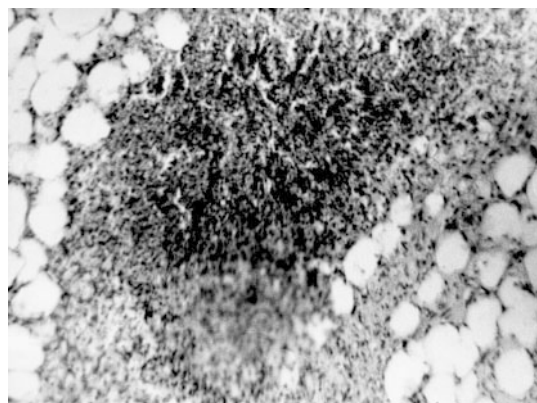


Рис. 2. Гнойная рана без лечения, 7-е сутки. Острый абсцесс подкожной клетчатки в глубоких отделах раны. Окраска гематоксилином и эозином. х100

Во 2-й и 3-й группах (животные, получавшие соответственно инъекции линкомицина и оспамокса) в 1-е сутки после вскрытия абсцесса морфологические изменения в ране соответствуют таковым в 1-й группе (крысы с гнойной раной, не получавшие лечения).

На 3-и сутки во 2-й группе воспалительные изменения в ране несколько стихают, по

сравнению с предыдущей группой снижается микробная и клеточная инфильтрация, уменьшается отечность тканей. Вместе с тем в части препаратов имеют место вторичные некрозы, кровоизлияния, мелкие межмышечные абсцессы. Островки грануляционной ткани встречаются значительно чаще, чем в предыдущей группе (рис. 3), реакция на РНК в цитоплазме фибробластов и эндотелиоцитов по интенсивности сравнима с таковой в контроле. В бессосудистом слое среди фибробластов располагаются многочисленные грубые фуксинофильные волокна, образуя местами непрерывные участки. На 7-е сутки грануляционная ткань определяется в виде непрерывного тонкого, местами широкого слоя по всему периметру раневой полости, в верхнем бессосудистом слое ее коллагеновые волокна резко фуксинофильны, хорошо воспринимают анилиновый синий при окраске по Маллори. Отечность подлежащих тканей уменьшается, однако сохраняется воспалительная инфильтрация, в глубоких отделах раны встречаются межмышечные абсцессы. Процесс эпителизации раны протекает интенсивнее, чем в предыдущей группе, реакция на ДНК в эпителиальных клетках ярче выражена. Уменьшается количество некротизированных масс в полости раны.

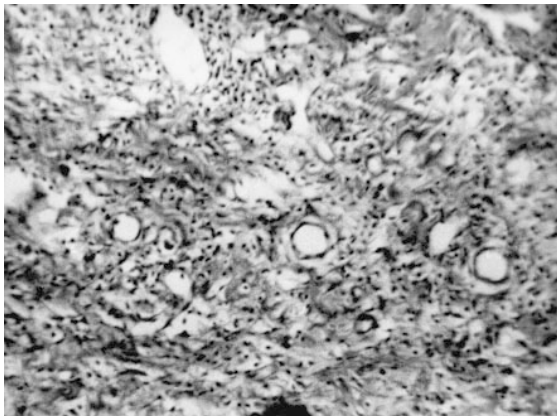


Рис. 3. Гнойная рана, линкомицин, 3-и сутки. Островки грануляционной ткани, представленные тонкостенными сосудами, тонкими коллагеновыми волокнами, фибробластами, нейтрофилами, макрофагами. Окраска пикрофуксином по ван Гизон. x 100

В 3-й группе на 3-и сутки после операции степень развития грануляционной ткани и эпителизации краев раны соответствует таковой во 2-й группе. Наряду с этим, воспалительные изменения и микробная инфильтрация в краях и дне раны выражены значительно меньше, отсутствуют вторичные некрозы, не встречаются очаги гнойного расплавления тканей. На 7-е сутки процесс образования и

созревания грануляционной ткани по сравнению с 1-й и 2-й исследуемыми группами ускорен: слой новообразованных сосудов широкий, в базальных мембранах их определяется интенсивная ШИК-реакция, бессосудистый слой представлен грубыми коллагеновыми волокнами с немногочисленными фиброцитами между ними (рис. 4). Отек тканей и лейкоцитарно-макрофагальная инфильтрация слабо выражены. Раневая поверхность покрыта

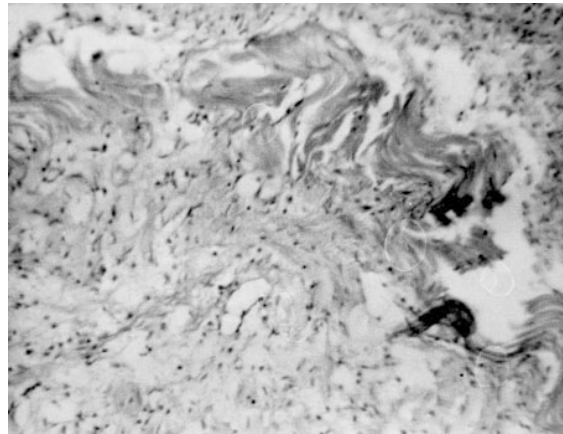


Рис. 4. Гнойная рана, оспамокс, 7-е сутки. Широкий слой грануляционной ткани, широкий бессосудистый слой представлен грубыми коллагеновыми волокнами с единичными фиброцитами. Окраска пикрофуксином по ван Гизон. x 100

струпом, некротизированных тканей в полости раны значительно меньше по сравнению с предыдущими группами. В эпителии краев раны отмечается интенсивная реакция Фельгена-Россенбека, эпителиальный пласт на значительном протяжении покрывает грануляционную ткань (рис. 5).

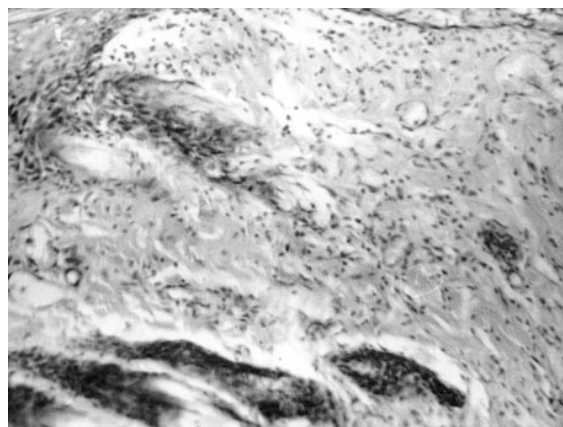


Рис. 5. Гнойная рана, оспамокс, 7-е сутки. Эпителизация раны по поверхности грануляционной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. x 100

На основании полученных данных можно считать, что антибактериальный препарат «Оспамокс» обладает выраженным антибактериальным действием, превышающим таковое антибиотика сравнения линкомицина. Приме-

нение оспамокса при лечении гнойных ран снижает интенсивность воспалительных изменений, ускоряет очищение раны, что способствует образованию и созреванию грануляционной ткани, эпителизации раневого дефекта.

Список литературы

1. *Фенчин К.М.* Заживление ран. К.: Здоров'я, 1979. 168 с.
2. *Даценко М.Б., Белов С.Г., Тамм Т.И.* Гнойная рана. К.: Здоров'я, 1985. 136 с.
3. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей. Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. М.: Медицина, 1990. 592 с.

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЗАГОСННЯ ГНІЙНИХ РАН ПРИ ВИКОРИСТАННІ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ «ОСПАМОКС»

С.М. Григоров, О.В. Наумова

Наведені дані морфологічного дослідження процесів репарації в гнійній рані при використанні антибактеріального препарату «Оспамокс», який є препаратом вибору при лікуванні місцевих гнійно-запальних процесів м'яких тканин.

Ключові слова: гнійна рана, репарація, антибіотики, експеримент.

MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF PURULENT WOUNDS HEALING IN USAGE OF ANTIBACTERIAL DRUG «OSPAMOKS»

S.N. Grigorov, O.V. Naumova

The work is devoted to morphological research of reparative processes in the purulent wound with application of the antibacterial drug «Ospamoks», which is drug of selection in treatment of the local purulent-inflammatory processes of the soft tissues.

Key words: purulent wound, reparative, antibiotic, experiment.

Поступила 24.10.02

ИЗУЧЕНИЕ РЕГЕНЕРАТОРНО-КОМПЕНСАТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НИЗКОИНТЕНСИВНЫХ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ИЗЛУЧЕНИЙ КВЧ-ДИАПОЗОНА В КОГЕРЕНТНОМ И ШИРОКОПОЛОСНОМ РЕЖИМАХ (В ЭКСПЕРИМЕНТЕ)

В.А. Козлов, А.Г. Козловская, В.Ф. Кошарный

Днепропетровская государственная медицинская академия

Опытных животных подвергали действию КВЧ-излучения в различных диапазонах частот в течение 3, 5, 7 и 10 дней. Выявили ряд важных особенностей в эффектах КВЧ-излучений. Выраженное ограничение язвенно-деструктивного процесса наблюдается уже на начальных этапах развития язвенного поражения. Проявляется стимулирующий эффект регенераторных механизмов как эпителиального, так гладкомышечного и соединительнотканного элементов. Не выявлено четкой зависимости стимулирующего эффекта от частотного диапазона КВЧ-излучения.

Ключевые слова: электромагнитные излучения, язвенное поражение, крысы.

Широкое применение КВЧ-терапии при лечении и диагностике ряда заболеваний требует дальнейших исследований влияния КВЧ-излучений на биологические системы различного уровня организации. Значительный вклад в развитие магнитобиологических исследований внесли отечественные ученые, сформировавшие новое научное направление — теоретическое обос-

нование и практическое использование миллиметровых волн нетепловой интенсивности [1–7].

Развитие современных исследований по вопросам биологических и терапевтических эффектов электромагнитных излучений (ЭМИ) КВЧ-диапазона послужило толчком к поиску и клинической проверке новых терапевтических частот.

Применение КВЧ-терапии для лечения многих заболеваний, и том числе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, зависит от выяснения ее влияния на регенераторно-компенсаторные процессы при болезни [8–10]. В связи с этим целью работы было исследование влияния КВЧ-воздействия на регенераторно-компенсаторные процессы при экспериментальной язве желудка.

Материал и методы. Опыты проводили на крысах линии Вистар массой 180–240 г, которые были разделены на экспериментальные группы: контрольная — без воздействия КВЧ-облучения, и подвергающиеся КВЧ-облучению в разных частотных диапазонах.

КВЧ-воздействие начинали на 2-е сутки после операционного вмешательства. Для образования язвенного поражения животных подвергали оперативному вмешательству. Язвенное поражение вызывали нанесением (с помощью шприца) 0,05% -ного CH_3COOH в подслизистую основу пилороантрального отдела желудка, до образования «пуговки» диам. 5–6 мм. КВЧ-воздействие проводили ежедневно. Длительность КВЧ-сеанса составляла 30 мин.

В качестве источника КВЧ-излучений низкой интенсивности использовали аппарат «Явь-1» с частотами 53,53 и 42,19 ГГц, а также стандартные генераторы сигналов Г4-141 (F1) и Г4-142 (F2) в диапазоне частот 38–53 и 53–70 ГГц соответственно.

Для проведения КВЧ-воздействия животных помещали в специально разработанный контейнер, который обеспечивал необходимую фиксацию относительно апертуры антенного излучателя. Воздействовали на поверхность кожи крыс в области брюшной полости. Забой животных проводили на 3-и, 5-е, 7-е и 10-е сутки проведения КВЧ-облучения. Материал фиксировали в жидкости Буэна. Гистологическую обработку проводили по общепринятым методикам (О.В. Волкова, 1982). Для количественной оценки структурно-функциональных особенностей ткани желудка определяли ряд параметров: площадь и глубину язвенного поражения, объем ядер и ядерно-цитоплазматическое соотношение покровных эпителиоцитов, объем клеток покровного эпителия. Линейные параметры определяли по методике Г.Г. Автандилова с соавт. (1980, 1990).

Результаты исследования. Сравнительный анализ полученных результатов показал, что при проведении КВЧ-воздействия в течении процессов, происходящих в участках язвенного поражения, отмечается ряд особенностей. Так, уменьшение величины площади зоны некроза и его глубины происходит уже на ранних сроках воздействия КВЧ-излучения. После пяти сеансов воздействия значительно

уменьшаются площадь и глубина проникновения язвенного поражения, причем это характерно для всех диапазонов частот КВЧ-излучения. В контрольной группе в течение первых семи суток происходило постепенное увеличение как площади зоны некроза, так и его глубины. Стабилизация этого процесса в контрольной группе наступала лишь на 10-е сутки (рис. 1, а, б).

Анализ морфометрических данных показал, что при КВЧ-воздействии происходит изменение некоторых параметров клеток. Так, объем клеток покровного эпителия несколько снижался, хотя и не достигал значимых величин, в то же время объем ядер увеличивался, при этом была выявлена некоторая зависимость от сроков воздействия и частотного диапазона КВЧ-воздействия. Увеличение объема ядер может свидетельствовать о некотором повышении их активности. Эти изменения сопровождались сужением зоны реактивных перестроек окружающей ткани, причем степень их выраженности так же отличалась от контроля (рис. 1, в, г).

При изучении гистологической структуры участков язвенного поражения контрольных животных выявлено набухание эпителиоцитов, входящих в состав пилорических желез и желудочных ямок, наличие многочисленных кровоизлияний, полнокровие гемокапилляров; в зоне язвенного поражения — выраженный отек слизистой и подслизистой основы (рис. 2). Такая картина наблюдается вплоть до 7-х суток.

После первых сеансов КВЧ-воздействия при применении всех диапазонов частот отмечается сходная с контролем гистологическая картина. В этот период наблюдаются отек подслизистой основы, полнокровие гемокапилляров, набухание эпителиоцитов пилорических желез, однако выраженность этих изменений проявлялась в меньшей степени, чем в контрольной группе.

Формирование грануляционной ткани отмечено уже на 5-е сутки воздействия КВЧ-излучения (в контроле — на 10-е). Четкой зависимости от частотного диапазона в сроках формирования грануляций не обнаружено. С увеличением сроков воздействия КВЧ-излучения степень выраженности отека слизистой и подслизистой основы участков язвенного поражения уменьшается (рис. 3). После 10 сеансов признаков отека в участках язвенного поражения как в толще подслизистой основы, так и в слизистой оболочке желудка не обнаружено. В контрольной группе незначительный отек в этих участках отмечается и на 10-е сутки. Митотически делящиеся эпителиальные клетки были выявлены в области перешейка пилорических желез. В ряде случаев митотические

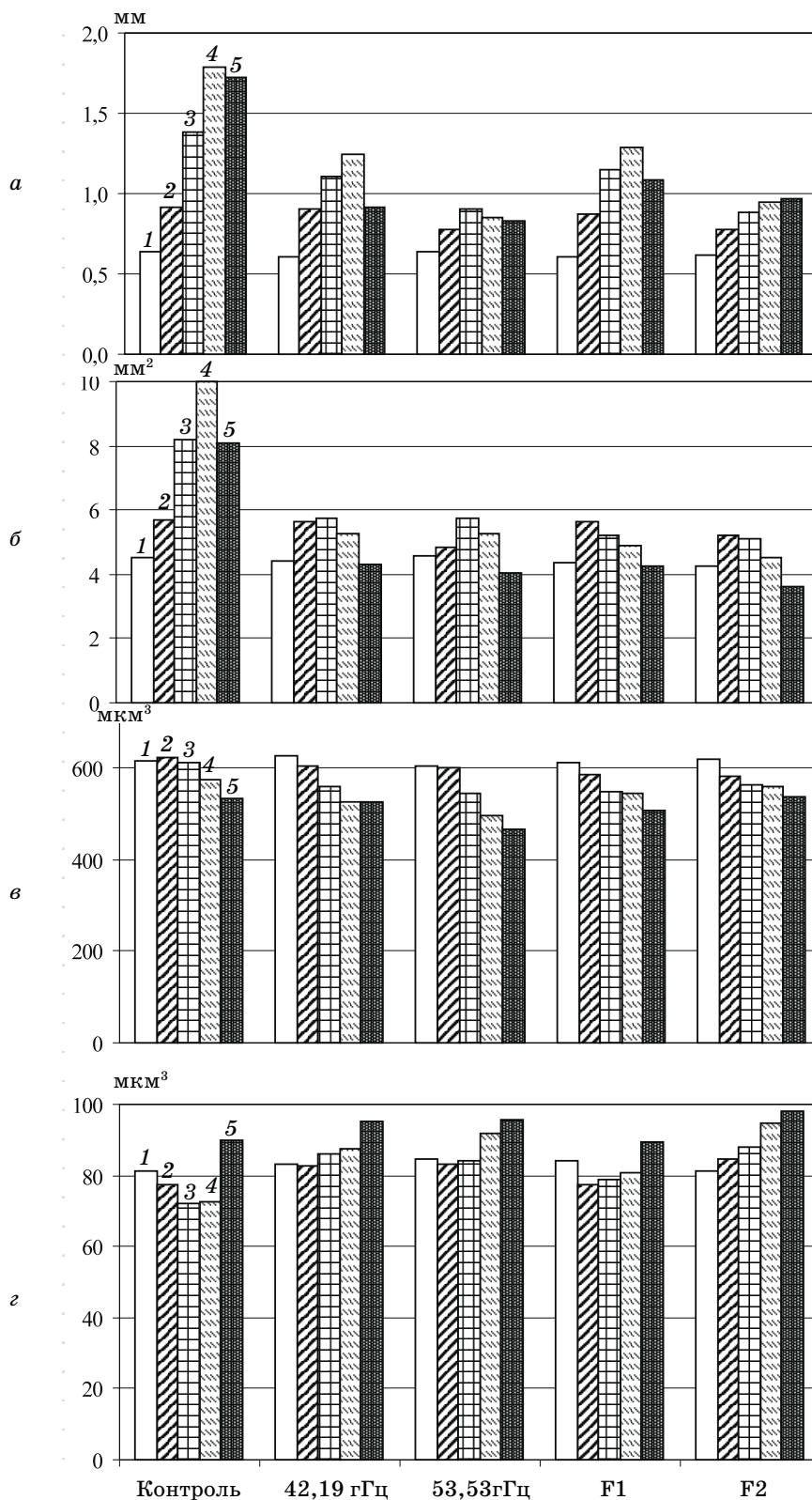


Рис. 1. Динамика изменений глубины (а), площади (б), объема эпителиоцитов (в) и объема ядер эпителиоцитов (г) язвенного поражения желудка крыс под влиянием КВЧ-излучения на 1-е (1), 3-и (2), 5-е (3), 7-е (4) и 10-е (5) сутки

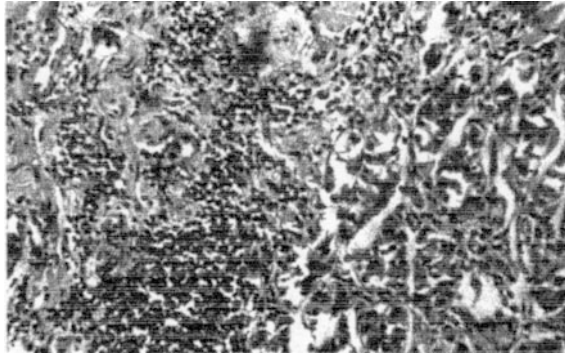


Рис. 2. Участок слизистой оболочки в пилороантральном отделе желудка крыс на 5-е сутки развития экспериментальной язвы. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 40. Ок. 10

фигуры выявлялись в составе мышечной пластинки слизистой оболочки, что свидетельствует, возможно, о вовлечении гладкомышечного компонента, наряду с эпителиальным и соединительнотканым, в процессы репаративной регенерации, оптимизированные многократным (10 сеансов) КВЧ-воздействием.

Повышение функциональной активности клеток слизистой оболочки желудка в зоне, прилежащей к язвенному поражению, является, вероятно, одним из проявлений сложного комплекса регенераторных и компенсаторных процессов.

Выводы

В результате проведенных экспериментов удалось выявить ряд важных особенностей в эффектах КВЧ-излучений: наблюдается выраженное ограничение язвенно-деструктивного процесса уже на начальных этапах развития язвенного поражения; проявляется стимули-

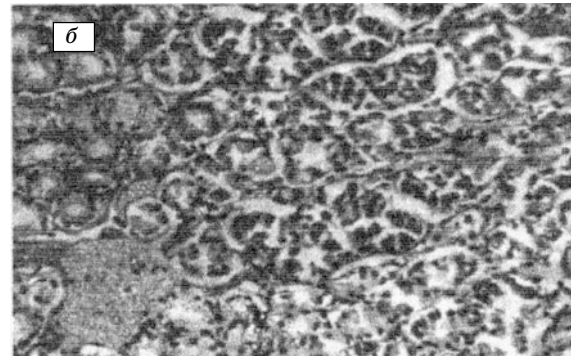
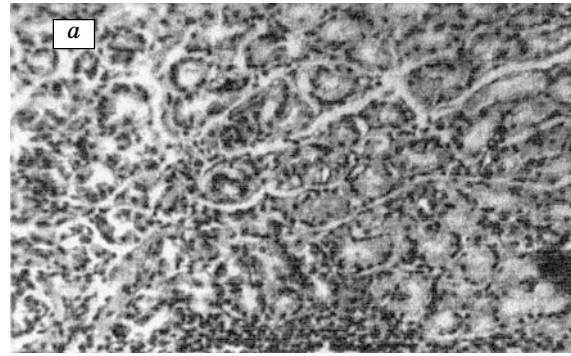


Рис. 3. Участок слизистой оболочки в пилороантральном отделе желудка крыс при язве на 7-е сутки КВЧ-воздействия с частотой 42,19 ГГц (а) и на 10-е сутки КВЧ-воздействия с частотой F2 (б). Окраска гематоксилином и эозином. Об. 40. Ок. 10

рующий эффект регенераторных механизмов как эпителиального, так гладкомышечного и соединительнотканного элементов. Не выявлено четкой зависимости стимулирующего эффекта от частотного диапазона КВЧ-излучения.

Список литературы

1. Арзуманов Ю.Л., Бецкий О.В., Девятков Н.Д., Лебедева Н.Н. Применение мм-волн в клинической медицине (последние достижения). Миллиметровые волны в медицине и биологии. 11-й Российский симпозиум. М., 1997: 9–12.
2. Брискин Б.С., Букашко В.Н., Никитин А.Н. и др. Обоснование применения миллиметровых волн с частотой 62 ГГц для лечения осложненных гастродуоденальных язв. 11-й Российский симпозиум с международным участием «Миллиметровые волны в медицине и биологии»: Сб. трудов. М.: ИРЭ РАН 1997: 48–50.
3. Лебедева Н.Н. Физиологические механизмы биологических эффектов низкоинтенсивных электромагнитных волн ММ-диапазона. Там же: 126–128.
4. Пославский М.В., Зданович О.Ф., Парфенов А.С. и др. Особенности влияния электромагнитных излучений миллиметрового диапазона на реологию крови и возможность индивидуального подбора параметров лечения. Миллиметровые волны в медицине и биологии: Сб. трудов. М.: ИРЭ АН СССР, 1989: 20–22.
5. Пясецкий В.И., Писанко О.И., Туранский В.П. и др. Аппараты «Электроника-КВЧ» в терапии язвенной болезни. Там же: 26–35.
6. Стародуб Е.М., Гаврилюк М.Е., Мельник И.И., Фиалко Б.Н. Опыт использования миллиметровых волн нетепловой интенсивности для лечения больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с хеликобактерной инфекцией: Международн. симпозиум «Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине». М.: ИРЭ АН СССР, 1991; 4.1: 163–167.
7. Хадарцев А.А., Яшин А.А. Новые медицинские технологии лечения заболеваний внутренних органов и их аппаратное обеспечение. Вестн. новых медицинских технологий 1996; III, 2: 6–9.
8. Колосова Л.И., Авелев В.Д., Акоев Г.Н., Рябчикова О.В. Влияние электромагнитного поля миллиметрового диапазона малой мощности на регенерацию периферических нервов. Международн. сим-

позиум «Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине», М.: ИРЭ АН СССР, 1991; 4.2: 398–402.

9. *Недзвецкий В.А.* Регенерация роговой оболочки глаза и кожи в условиях КВЧ-терапии. Там же: 369–372.

10. *Пясецкий В.И., Гассанов И.Г., Писанко О.И. и др.* Электромагнитное излучение крайне высокого диапазона в лечении гастродуоденальных язв: Метод. рекомендации по применению ММ-терапии при различных нозологических формах. М.: ИРЭ РАН, 1992: 17–22.

ДОСЛІДЖЕННЯ РЕГЕНЕРАТОРНО-КОМПЕНСАТОРНИХ ПРОЦЕСІВ У СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ШЛУНКА ПРИ ДІЇ НИЗЬКОІНТЕНСИВНИХ ЕЛЕКТРОМАГНІТНИХ ВИПРОМІНЮВАНЬ КВЧ-ДІАПАЗОНУ В КОГЕРЕНТНОМУ І ШИРОКОПОЛОСНОМУ РЕЖИМАХ (У ДОСЛІДІ)

В.О. Козлов, О.Г. Козловська, В.Ф. Кошарний

Дослідних тварин піддавали дії КВЧ-випромінювання в різних діапазонах частот протягом 3, 5, 7, 10 днів. Виявили ряд важливих особливостей в ефекті КВЧ-випромінювання. Виражене ураження виразково-деструктивного процесу спостерігається вже на початкових етапах розвитку виразкового ураження. Виявляється стимулюючий ефект регенераторних механізмів як епітеліального, так і гладком'язового і сполучнотканинного елементів. Не виявлено чіткої залежності стимулюючого ефекту від частотного діапазону КВЧ-випромінювання.

Ключові слова: електромагнітне випромінювання, виразкове ураження, щури.

STUDY OF REGENERATIVE AND COMPENSATIVE PROCESSES ULCEROUS AFFECTION OF STOMACH AT ACTION OF LOW INTENSITY ELECTROMAGNETICS EXTREMELY HIGH FREQUENCY IN COHERENT AND WIDE ZONE MODES (IN THE EXPERIMENT)

V.A. Kozlov, A.G. Kozlovskaya, V.F. Kosharnyj

The tentative animals have been exposed irradiation in different frequencies during 3, 5, 7, 10 days. It made possible to reveal some important peculiarities in the effects of extremely high frequency radiation: marked limitation ulcerodestructive process has been observed already on the first stages of development of ulcerous affection; stimulating effect of mechanism of regeneration both epithelial and smooth musculare and connective elements has been displayed; it has not been revealed clear dependence of stimulating effect from the frequency range of extremely high frequency radiation.

Key words: electromagnetic, ulcerous affection, rats.

Поступила 12.03.02

ВЛИЯНИЕ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИНА Е У КРЫС С ГЕСТАЦИОННЫМ ДИАБЕТОМ НА ФОРМИРОВАНИЕ ГЛЮКОЗНОГО ГОМЕОСТАЗА И ОКСИДАТИВНЫЙ СТАТУС ПОТОМКОВ

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

*Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского
АМН Украины, г. Харьков*

Изучалось влияние природного антиоксиданта витамина Е на развитие глюкозной intolerance и перекисное окисление липидов у половозрелых самок крыс Вистар — потомков матерей с индуцированным стрептозотонином гестационным диабетом. Установлено, что пероральное применение витамина Е в первые две трети беременности в дозе 50 мг/кг массы тела предупреждает возникновение у самок-потомков intolerance к глюкозе и предотвращает повышение перекисного окисления липидов. Предполагается, что важную роль в формировании долгосрочных нарушений функционирования систем плода при диабетической беременности играет свободнорадикальное окисление.

Ключевые слова: гестационный диабет, стрептозотонин, витамин Е, потомки.

Широко известно, что беременность как физиологическое состояние, связанное с большими энергетическими затратами на синтетические процессы, требует большого количества кислорода и в связи с этим характеризуется повышенным оксидативным стрессом [1].

В ходе клинических и экспериментальных исследований обнаружено, что весь период беременности сопровождается интенсивным перекисным окислением липидов (ПОЛ). Так, первый триместр беременности связан с повышенным содержанием сывороточного белка,

обладающего неспецифической антиоксидантной активностью, — церулоплазмина, и активизацией супероксиддисмутазы, которые защищают клетки от оксидативных повреждений. Вместе с тем наблюдается пониженное содержание жирорастворимых антиоксидантов (α -токоферол) и изменение концентрации аскорбата в плазме крови [2]. Беременность,отягощенная диабетической патологией, характеризуется еще большим дисбалансом в системе прооксиданты/антиоксиданты и связана с повышенным уровнем ПОЛ и интенсивным неферментативным гликозилированием белков как у матери, так и у плода [3]. Частота врожденной аномалии развития плода при беременности, сопровождающейся сахарным диабетом, составляет 4–9 %, тогда как в общей популяции — 1–2 % [4]. В связи с этим целесообразным признается использование в период диабетической беременности различных антиоксидантов как с целью превентивной терапии всевозможных метаболических нарушений в эмбриогенезе, так и с целью выяснения патогенетических механизмов подобных нарушений. В экспериментах *in vivo* у крыс в ходе диабетической беременности введение бутилированного гидрокситолуола, витаминов Е и С, α -липоевой и фолиевой кислот уменьшало частоту врожденных пороков развития и резорбцию эмбрионов, а также восстанавливало баланс между реактивными формами кислорода и антиоксидантной активностью [5–9]. Полученные результаты свидетельствовали в пользу гипотезы о том, что индуцируемые диабетом нарушения морфогенеза обусловлены накоплением реактивных форм кислорода и могут быть предотвращены введением антиоксидантов.

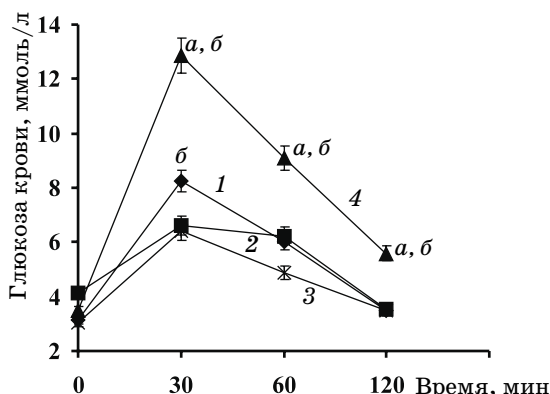
Что касается детей матерей с гестационным (возникшим в период беременности) диабетом, то клиническая информация свидетельствует о возможности «программирования» в эмбриональный период изменений в функционировании органов и систем. Так, есть сведения о повышенной частоте нарушения толерантности к глюкозе непреходящего характера, а также об изменениях у детей инсулиновой секреции — гиперинсулинемии, которая, как известно, играет ключевую роль в развитии метаболических и сердечно-сосудистых нарушений в зрелом возрасте [10, 11]. Предположительно важное место среди факторов, приводящих к изменениям в глюкозном гомеостазе у потомков диабетических матерей, занимает пре- и постнатальный оксидативный стресс, обусловленный повышенной перекиссацией липидов, неферментативным гликозилированием, аутоокислением глюкозы и уменьшением антиоксидантных резервов организма [12, 13].

Целью данного исследования явилось изучение воздействия перорального применения витамина Е у беременных крыс Вистар с гестационным стрептозотоциновым диабетом на формирование глюкозного гомеостаза и оксидативного статуса половозрелых самок-потомков.

Материал и методы. Эксперимент проведен на 3-месячных самках-крысах Вистар ($n=32$) массой 150–200 г, у матерей которых ($n=20$) в период беременности был индуцирован гестационный диабет (ГД). Животные содержались в стандартных условиях вивария при нормальном освещении и кормлении *ad libitum*. ГД моделировали однократной внутривенной инъекцией субдиабетогенной дозы стрептозотоцина (45 мг/кг массы тела, на 0,1 М цитратном буфере, рН 4,5) на 2-й день беременности. Витамин Е (вит. Е, *solutio α -tocopheroli acetatis 10 % oleosa* фирмы «Киевский витаминный завод») самки получали со 2-го по 15-й день беременности перорально в терапевтической для животных дозе 50 мг/кг массы тела [14], контрольные животные получали по аналогичной схеме растворитель. Экспериментальные животные были разделены на следующие группы: «контроль + плацебо», «контроль + вит. Е», «ГД + плацебо», «ГД + вит. Е». Полученные от них самки-потомки были разделены на аналогичные группы. Глюкозный гомеостаз оценивали по уровню гликемии (базальной, а также во время внутривенного теста толерантности к глюкозе, ВБТТГ). Кровь для анализа брали из хвостовой вены после предварительного 4-часового голодания, а также спустя 30, 60 и 120 мин после введения глюкозы (3 г/кг). Уровень глюкозы в крови определяли глюкозооксидазным методом с применением анализатора «Эксан-Г» (Литва). Площадь под гликемическими кривыми при проведении нагрузочного теста рассчитывали с помощью компьютерной программы «Mathlab». О функционировании антиоксидантной системы и интенсивности ПОЛ судили по содержанию первичных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгат (ДК), одного из конечных продуктов липопероксидации — малонового диальдегида (МДА), концентрации восстановленного глутатиона (GSH) и активности каталазы в гомогенатах печени экспериментальных животных [15–18]. Белок определяли по методу Лоури [19]. Полученные результаты обработали статистически с применением *t* критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Показатели гликемии в ходе ВБТТГ приведены на рисунке. Гликемическая кривая в группе «ГД + плацебо» достоверно выше ($p<0,05$), чем в остальных группах. Площадь под кривой в ходе нагрузочного теста в данной группе составила $(1014,8 \pm$

60,3) против (668,3±54,2) ммоль/л·мин⁻¹ (p<0,05) в группе «контроль + плацебо». Аналогичный показатель в группах «ГД + вит. Е» и «контроль + вит. Е» не имел достоверных



Динамика гликемии во время ВБТТГ (3 г/кг) у крыс – потомков матерей с гестационным диабетом (ГД) и превентивной терапией витамином Е в первые две трети беременности (n=8): 1 — контроль+плацебо; 2 — контроль+вит. Е; 3 — ГД+плацебо; 4 — ГД+вит. Е. *a* — отклонение достоверно относительно группы 1, p<0,05; *b* — отклонение достоверно относительно группы 4, p<0,01

отличий от контроля. Показатели ПОЛ и антиоксидантной системы отражены в таблице. Уровень ДК и МДА в группе «ГД + плацебо» достоверно выше, чем в остальных группах, кроме того, наблюдалось статистически значимое снижение содержания GSH и активности каталазы печени.

В ходе эксперимента было обнаружено, что к 3-месячному возрасту у самок — потомков матерей с гестационным диабетом развивалась интолерантность к глюкозе, о чем свидетельствует достоверно повышенный по сравнению с контрольными животными показатель площади под кривой в ходе ВБТТГ.

Введение витамина Е беременным крысам с гестационным диабетом предупреждало развитие данного нарушения глюкозного гомеостаза у потомков, что подтверждает вид гликемических кривых при нагрузочном тесте, сходный с таковым у контрольных животных. В печени экспериментальных животных — потомков крыс с ГД — выявлено достоверное повышение первичных (ДК) и незначительный рост вторичных (МДА) продуктов ПОЛ, одной из причин активации которого может быть дисбаланс в обмене глюкозы, а именно периодически возникающая после приема пищи так назыв. постпрандиальная гипергликемия. В последнее время этому патофизиологическому состоянию стали уделять большое внимание в связи с обнаружением четкой его корреляции с частотой диабетических осложнений [20]. В экспериментальной группе («ГД + плацебо») отмечено также достоверное снижение содержания GSH и некоторое уменьшение активности каталазы печени. Известно, что в процессе восстановления глутатиона важную роль играет НАДФН, количество которого при гипергликемических состояниях падает в результате активизации сорбитолового пути обмена гексоз, истощающего запас восстановленной формы этого кофермента [21]. Угнетение каталазной активности может быть связано с интенсивным свободнорадикальным окислением, а именно с истощением пула мРНК фермента или с непосредственным ингибирующим влиянием супероксиданион-радикала [22]. Применение витамина Е на протяжении первых двух триместров беременности способствовало снижению ПОЛ у потомков и предотвращало возникновение нарушений изученных показателей антиоксидантной системы, что в совокупности с нормальной толерантностью к углеводам согласуется с гипотезой о существенной роли свободных радикалов как факторов, программи-

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у крыс – потомков матерей с гестационным диабетом и превентивным лечением витамином Е (n=8) в первые две трети беременности (X±Sx)

Показатель	Контроль		Гестационный диабет	
	плацебо	витамин Е	плацебо	витамин Е
ДК, мкмоль/г белка	179,6±20,21	121,5±9,45 ¹	913,4±59,79 ²	300,7±52,23 ^{1,3}
МДА, мкмоль/г белка	651,3±87,82	622,3±38,47	812,5±61,23 ¹	724,0±75,53
Восстановл. глутатион, ммоль/г белка	9,9±1,71	15,9±1,96 ¹	5,0±1,37 ¹	10,4±0,99 ³
Активность каталазы, нмоль/г белка х мин	13,3±0,54	12,4±0,41	7,6±0,50 ¹	11,9±0,56 ³

¹ p<0,01 по отношению к группе «контроль+плацебо».
² p<0,001 по отношению к группе «контроль+плацебо».
³ p<0,001 по отношению к группе «ГД+плацебо».

руючих метаболіческие нарушения у плода при диабетической беременности [23].

Таким образом, применение витамина Е у беременных крыс с экспериментальным гестационным диабетом оказывает положитель-

ное влияние на формирование биологических систем у потомков, предупреждая развитие глюкозной интолерантности и дисбаланс антиоксидантной системы.

Список литературы

1. Sainz R.M., Reiter R.J., Mayo J.C. et al. Changes in lipid peroxidation during pregnancy and after delivery in rats: effect of pinealectomy. *J. Reprod Fertil.* 2000; 119, 1: 143–149.
2. Jenkins C., Wilson R., Roberts J. et al. Antioxidants: their role in pregnancy and miscarriage. *Antioxid Redox Signal.* 2000; 2, 3: 623–628.
3. Eriksson U.J., Borg L.A.H., Forsberg H. et al. Can fetal loss be prevented? The biochemical basis of diabetic embryopathy. *Diab Rev.* 1996; 4, 1: 49–69.
4. Wender-Ozegowska E., Wroblewska K., Pietriga M. et al. Diabetic pregnancy and fetal congenital malformations. *Diabetologia* 2001; 44, Suppl. 1: A242.
5. Siman C.M. Congenital malformations in experimental diabetic pregnancy: A etiology and antioxidative treatment. *Upsala J Med Sci.* 1997; 102, 2: 61–98.
6. Sivan E., Reece E.A., Wu Y.K. et al. Dietary vitamin E prophylaxis and diabetic embryopathy: morphologic and biochemical analysis. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1996; 175: 793–799.
7. Siman C.M., Eriksson U.J. Vitamin C supplementation of the maternal diet reduces the rate of malformation in the offspring of diabetic rats. *Diabetologia* 1997; 40, 12: 1416–1424.
8. Wiznitzer A., Ayalon N., Hershkovitz R. et al. Lipoic acid prevention of neural tube defects in offspring of rats with streptozotocin-induced diabetes. *J. Obstet Gynecol.* 1999; 181, 4: 1039–1040.
9. Cano M.J., Ayala A., Murillo M.L., Carreras O. Protective effect of folic acid against oxidative stress produced in 21-day postpartum rats by maternal-ethanol chronic consumption during pregnancy and lactation period. *Free Radic Res.* 2001; 34, 1: 1–8.
10. Plugemann A., Harder T., Kohlhoff R. et al. Glucose tolerance and insulin secretion in children of mothers with pregestational IDDM or gestational diabetes. *Diabetologia* 1997; 40, 9: 1094–1100.
11. Holemans K., Gerber R.T., Meurrens K. et al. Streptozotocin diabetes in the pregnant rat induces cardiovascular dysfunction in adult offspring. *Diabetologia* 1999; 42: 81–89.
12. Galen P.M., Milan J., Lynn D.A. et al. Peroxidative stress in diabetic blood vessels: Reversal by pancreatic islet transplantation. *Diabetes* 1995; 44, 8: 884–889.
13. Wolff S.P., Dean R.T. Glucose autoxidation and protein modification. The potential role of «autoxidative glycosilation» in diabetes. *Biochem J.* 1987; 245: 243–250.
14. Siman C.M., Borg L.A., Eriksson U.J. Vitamin E treatment blocks dysmorphogenesis in embryos of diabetic rats. *Diabetologia* 1995; 38, Suppl. 1: A22.
15. Плацер З., Видлакова М., Купила Л. Определение диеновых конъюгатов в биологических объектах. *Чехосл. мед. обзор* 1970; 10, 1: 30–41.
16. Стальная И.Д., Гаришвили Г.Т. Современные методы в биохимии. М., 1977: 73–78.
17. Путькина Ф.Е. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен): Учебн. пособие. Под ред. М.И. Прохоровой. Л.: Изд-во Ленинград. ун-та, 1982: 183–187.
18. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Метод определения активности каталазы. *Лаб. дело* 1988; 1: 16.
19. Lowry O., Rosebrough N., Farr A., Randall R. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol Chem.* 1951; 193, 1: 265–275.
20. Heine R.J., Dekker J.M. Beyond postprandial hyperglycaemia: metabolic factors associated with cardiovascular disease. *Diabetologia* 2002; 45, 4: 461–476.
21. Кучмеровська Т.М. Діабетична нейропатія. *Ендокринол.* 1999; 4, 2: 159–167.
22. Дубинина Е.Е. Активные формы кислорода и их роль в развитии оксидативного стресса. *Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии. Матер. науч. конф., посвящ. 100-летию кафедры биохимии С-ПбГМУ им. акад. М.П. Павлова, 15–17 окт. 1998 г. СПб., 1998; 2: 386–389.*
23. Wenzel P., Eriksson U.J. Antioxidants diminish developmental damage induced by high glucose and cyclooxygenase inhibitors in rat embryos in vitro. *Diabetes* 1998; 47, 4: 677–684.

ВПЛИВ ПЕРОРАЛЬНОГО ДОДАННЯ ВІТАМІНУ Е ЩУРАМ З ГЕСТАЦІЙНИМ ДІАБЕТОМ НА ФОРМУВАННЯ ГЛЮКОЗНОГО ГОМЕОСТАЗУ І ОКСИДАТИВНИЙ СТАТУС НАЩАДКІВ

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

Досліджено вплив природного антиоксиданту — вітаміну Е на розвиток глюкозної інтолерантності й пероксидацію ліпідів у статевозрілих самоць — нащадків щурів Вістар, отриманих від матерів з хімічно-індукованим гестаційним діабетом. Встановлено, що пероральне введення вітаміну Е протягом двох перших триместрів вагітності в дозі 50 мг/кг маси тіла запобігає виникненню у самоць-нащадків інтолерантності до глюкози й активації ліпідної пероксидації. Припускається, що у формуванні довгострокових порушень функціонування систем плода при діабетичній вагітності важливу роль відіграє вільнорадикальне окиснення.

Ключові слова: гестаційний діабет, стрептозотозин, вітамін Е, нащадки.

IMPACT OF VITAMIN E SUPPLEMENTATION IN GESTATIONAL DIABETIC RATS ON GLUCOSE HOMEOSTASIS AND OXIDATIVE STATUS IN OFFSPRING

N.S. Krasova, V.V. Poltorak, Zh.A. Leshchenko

The study was conducted to evaluate the impact of vitamin E supplementation on glucose tolerance and lipid peroxidation in Wistar rats female offspring of mothers with streptozotoci-induced gestational diabetes. Therapy with vitamin E (50 mg/kg b.w. per os, 2nd–15th day of pregnancy) in diabetic mothers prevented development of glucose intolerance and ameliorated oxidative stress parameters in female offspring at the sex-maturity period.

Key words: *gestational diabetes, streptozotocin, vitamin E, offspring.*

Поступила 05.07.02

ВПЛИВ СТРЕСУ МАТЕРІВ НА РАННІХ ЕТАПАХ ВАГІТНОСТІ
НА СТАТЕВУ ПОВЕДІНКУ САМЦІВ-НАЩАДКІВ
В ЕКСПЕРИМЕНТІ*О.В. Картавцева*

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

Вивчено вплив соціально-емоціонального стресу матерів на ранніх етапах вагітності на статеву поведінку самців-нащадків. Материнський стрес викликав порушення центрального і периферичного механізмів статевої поведінки у нащадків. Показано, що стрес на ранніх стадіях вагітності є патогенетичним фактором розвитку порушень репродуктивної системи.

Ключові слова: *стрес матерів, нащадки, статеву поведінку.*

Численні дослідження вітчизняних та іноземних авторів переконливо свідчать про те, що стрес матерів під час вагітності викликає глибокі зміни в репродуктивній системі їх нащадків.

Стресування вагітних самиць або введення їм гормонів стресу (глюкокортикоїдів, АКТГ) наприкінці та в середині вагітності спричиняє зміни аногенітальної відстані, затримує початок пубертації, порушує самцеву статеву поведінку, материнську поведінку, знижує фертильність і плодючість потомства [1–4]. Ці факти пояснюються тим, що глюкокортикоїди легко проникають у плід через плаценту і знижують рівень тестостерону в крові плода [5], який потрібен для формування статевої системи за чоловічим типом [6].

Дослідження, присвячені впливу стресу на ранніх стадіях вагітності, свідчать про те, що стресорні чинники можуть впливати на імплантацію, фетальний ріст, лактацію, розмір посліду і співвідношення в ньому самців і самиць [7–9]. Але віддалені наслідки дії стресу в першому триместрі вагітності матерів на репродуктивні характеристики дорослих самців-нащадків майже не визначені.

Метою даного дослідження стало вивчення статевої поведінки самців щурів — нащадків матерів, стресованих на початку вагітності.

Матеріал і методи. Роботу проведено на 16 статевозрілих самцях щурів популяції Віс-

тар масою 170–210 г — нащадках інтактних і стресованих матерів. Модель материнського стресу була відтворена шляхом щодобового переміщення вагітної самиці з 2-го по 8-й день вагітності у нові угруповання тварин [10].

Для оцінки чоловічої статевої поведінки нащадків спостерігали за статевими контактами самців з рецептивними оваріоектомованими самицями, які були піддані фармакологічній обробці жіночими статевими гормонами за схемою, яка полягала в послідовному введенні естрадіолу бензоату в дозі 10 мкг на тварину за 48 год та прогестерону в дозі 500 мкг на тварину за 4–5 год перед тестом [11].

Приймаючи до уваги циркадний ритм статевої активності у щурів, дослідження проводили увечері, при червоному світлі, у спеціальній тест-клітці (60x40x30 см). Тривалість тесту складала 15 хв.

Для формування у тварин стереотипних реакцій і надбання ними сексуального досвіду було проведено три поведінкових тести з рецептивними самками. Рівень сексуальної активності досліджуваних самців визначали за результатами 4-го тесту. Реєстрували кількість садок, інтромісій та еякуляцій, постеякуляторний інтервал (час між еякуляцією та початком наступної серії прояву статевої активності); латентний період садок, інтромісій та еякуляцій.

Статистичну обробку даних проводили загальноприйнятими методами.

Результати та їх обговорення. Відомо, що статеву поведінку самців складається із «залицяльної» (кількість садок і латентність інтромісій) і копулятивної (кількість інтромісій і еякуляцій) фаз, котрі забезпечуються двома регуляторними механізмами: центральним, що визначає мотиваційний компонент (статевий потяг), і периферичним, який керує безпосередньо копуляцією.

Стресування матерів у першому триместрі вагітності призвело до порушення роботи обох механізмів. Порушення центрального механізму, в роботі якого значну роль відіграє тестостерон і продукт його ароматизації — естрадіол [12], виявилось у подовженні постеякуляторного рефрактерного періоду — показника, що свідчить про зниження швидкості відновлювальних процесів після еякуляції у структурах мозку, які відповідають за статеву поведінку (таблиця). Зміни периферичного механізму проявилися у подовженні латентності еякуляції у 1,6 раз.

можуть пояснюватися вірогідним зниженням рівня метаболіту тестостерону — 5α -ДГТ, оскільки саме він активує механізм еякуляції та специфічно скорочує її латентний період, реалізуючи свою дію на рівні геніталій та еякуляторного центру спинного мозку, тобто активуючи периферичну ланку регуляції статевої поведінки [13, 14].

Таким чином, активність центрального і периферичного механізмів знижувалась, що виявилось у подовженні часових характеристик. Це призвело до зменшення частоти еякуляцій у 1,7 раз, які є інтегративним показником статевої активності тварин чоловічої статі.

Отримані дані узгоджуються з нашими попередніми результатами, що вказують на глибокі зміни в гормональному статусі самців щурів, матері яких зазнали соціально-емоціонального стресу на початку вагітності: у дорослих піддослідних самців мали місце підвищення концентрації кортикостерону і зміни

Показники статевої поведінки самців щурів — нащадків матерів, стресованих у першому триместрі вагітності ($M \pm m$)

Показник	Групи тварин (n=5)	
	контрольна (n=5)	дослідна (n=5)
Кількість за тест садок	5,50±0,39	10,29±2,87*
інтромісій	15,48±1,63	20,33±2,86
еякуляцій	1,66±0,06	1,00±0,00*
Латентність, с		
садок	12,50±1,87	12,00±1,07
інтромісій	18,17±3,55	30,33±2,59*
еякуляцій	317,70±27,06	518,16±44,86*
Постеякуляторний рефрактерний період, с	319,25±16,90	399,83±27,65*
Співвідношення кількості садок до кількості інтромісій	0,36	0,51

* $p \geq 0,05$; вірогідність відмінностей між групами.

У самців — нащадків стресованих матерів, подовжувалася фаза «залицяння» як через збільшення кількості садок ($p < 0,01$), так і через зростання латентності інтромісій ($p < 0,01$), що свідчить про послаблення «залицяльної» поведінки.

Збільшення кількості садок в 2 рази у порівнянні з контролем ($p < 0,02$) призвело до підвищення співвідношення кількості садок до кількості інтромісій, що виявилось у зниженні копулятивної активності піддослідних самців, у яких взагалі реєструвалася одна серія спаровування протягом тесту. Ці зміни

в співвідношенні статевих стероїдів [15], що пояснюється пригніченням глюкокортикоїдами гонадотропної секреції [16] і вивільнення МЛГ-РГ [17] і взагалі є проявом тісної взаємодії між гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою та гіпоталамо-гіпофізарно-гонадоно системами [18–21].

Отже, стрес матерів у першому триместрі вагітності призводить до порушення як центрального, так і периферичного механізмів регуляції статевої поведінки у статевозрілих самців-нащадків, значно зменшуючи репродуктивні можливості вказаних особин.

Список літератури

1. *Segarra A.C., Luine V.N., Strand F.L.* Sexual behavior of male rats is differentially affected by timing of perinatal ACTH administration. *Physiol. Behav.* 1991; 50: 689–697.
2. *Alves S.E., Strand F.L.* Stress hormones and the sexual differentiation of the brain. *Neuroendocrinol. Lett.* 1993; 1–2: 13–31.
3. *Harvey Ph.W., Chevins P.F.D.* Crowding or ACTH treatment of pregnant mice effects on adult copulatory behavior of male offspring. *Hormones and Behav.* 1984; 18, 2: 101–110.
4. *Шишкіна Г.Т.* Половая система плодов и взрослых самцов крыс двух линий после пренатального воздействия глюкокортикоидами. *Онтогенез* 1990; 21, 1: 76–80.
5. *Shishkina G. T., Dygalo N.N.* Effect of glucocorticoids injected into pregnant female mice and rats on weight of male sexual glands in adult offspring and testosterone level in fetus is genotype-dependent. *Experimentia* 1994; 50, 8: 721–724.
6. *Гончаров Н.П.* Андрогены. *Пробл. эндокринологии.* 1996; 42, 4: 28–31.
7. *Yang W.H., Yang W.P., Lin L.L.* Interruption of pregnancy in the rat after administration of ACTH. *Endocrinology* 1989; 84: 1282–1285.
8. *Pratt N.C., Lisk R.D.* Effect of social stress during early pregnancy on litter, size and sex ratio in golden hamster. *J. Reprod. Fert.* 1989; 87: 763–769.
9. *Wiebold J.L., Shanfield P.H., Becker W.L.* The effects of restraint stress in early pregnancy in mice. *J. Reprod. Fert.* 1986; 78: 185–192.
10. *Pollard I., Dyer S.L.* Effects of stress administered during pregnancy on the development of fetal testes and their subsequent function in the adult rat. *J. Endocrinology* 1985; 107: 241–245.
11. *Mogilewsky M., Raynaud Y.P.* The relevance of hypothalamic and hypophysal progesterin receptor regulation in the induction and inhibition of sexual behaviour in the female rat. *Endocrinology* 1979; 105, 2: 516–522.
12. *Остин К., Шорт Р.* Гормональная регуляция размножения у млекопитающих. М.: Мир, 1987. 303 с.
13. *Lisk R.D., Greenwald D.P.* Central plus peripheral stimulation by androgen of copulatory behaviour in the male hamster. *Neuroendocrinology* 1983; 36, 3: 211–217.
14. *Meisel R.L., Hanlon J.K., Sach B.D.* Differential maintenance of penial responses and copulatory behaviour by gonadal hormones in castrated male rats. *Horm. and Behav.* 1984; 18, 1: 56–64.
15. *Brysgalova G., Sergienko L., Sidorova I. et al.* Social stress during early pregnancy induced change of glucose tolerance and sexual behaviour in male offspring. *Diabetologia* 1997; 40, 1: 231.
16. *Kingtrom S.J., Shwartz N.B.* Cortisol suppresses the LH, but not FSH, response to gonadotropin-releasing hormone after orchidectomy. *Endocrinology* 1985; 116, 1: 472–474.
17. *Dubey A.K., Plant T.M.* A suppression of gonadotropin secretion by cortisol in castrated male rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) mediated by interruption of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone release. *Biol. Reprod.* 1985; 33: 423–431.
18. *Тинников А.А.* Роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в регуляции полового развития. *Успехи соврем. биол.* 1990; 10, 3: 419–429.
19. *Chenins P.F.D.* The influence of environmental stress on reproductive system. *Hum. Toxicol.* 1989; 8, 5: 395.
20. *Cooke B.A., Michael A.E., Thaventhiran Y.* The direct regulation of gonadal functions by corticosteroids and 11(hydroxysteroid dihydrogenases. *Eur. J. Clin. Invest.* 1995; 25, 2: 49.
21. *Кацяя Г.В., Гончаров Н.П.* Взаимодействие систем гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников и гипоталамус–гипофиз–гонады. *Вестн. Рос. АМН* 1994; 12: 44–47.

ВЛИЯНИЕ СТРЕССА МАТЕРЕЙ НА РАННИХ ЭТАПАХ БЕРЕМЕННОСТИ НА ПОЛОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ САМЦОВ-ПОТОМКОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**О.В. Картавцева**

Изучено влияние социально-эмоционального стресса матерей на ранних этапах беременности на половое поведение самцов-потомков. Материнский стресс вызывает нарушения центрального и периферического механизмов полового поведения у потомков. Показано, что стресс матерей на ранних стадиях беременности является патогенетическим фактором развития нарушений репродуктивной системы.

Ключевые слова: стресс матерей, потомки, половое поведение.

INFLUENCE OF MOTHER'S STRESS DURING EARLY PREGNANCY ON OFFSPRING SEXUAL BEHAVIOUR IN EXPERIMENT**O.V. Kartavtseva**

It has been investigated the influence of social-emotional stress in mothers during early pregnancy on sexual behaviour of male offspring. Maternal stress has induced the disturbances in the central and peripheral mechanisms of sexual behaviour in offspring. It has been shown that stress in early pregnancy is the pathogenetic factor of reproductive system development disturbances.

Key words: mother's stress, offspring, sexual behaviour.

Поступила 15.03.02

ВПЛИВ ПЕРЕВ'ЯЗУВАННЯ МАТКОВИХ АРТЕРІЙ У КРОЛИКА НА РІВНІ ЕСТРАДІОЛУ ТА ГОНАДОТРОПІНІВ І МОРФОЛОГІЧНУ СТРУКТУРУ ВНУТРІШНІХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

М.Г. Бульса

*Щецинська регіональна онкологічна лікарня, м. Щецин (Польща)
Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського,
м. Тернопіль*

Для вивчення безпеки методу емболізації маткових артерій у 37 кролиць було перев'язано маткові артерії і визначено рівні естрадіолу та гонадотропінів до і через 1, 3, 6 та 12 місяців після операції, у ці ж терміни вивчали структуру матки, яєчників і маткових труб. Через місяць після перев'язування маткових артерій було відзначено статистично достовірне зниження концентрації естрадіолу в сироватці крові, що супроводжувалось зростанням концентрації гонадотропінів. Через рік після оперативного втручання рівні усіх гормонів відповідали доопераційним. У матковому м'язі, ендометрії, маткових трубах і яєчниках після перев'язування маткових артерій морфологічних змін не виявлено.
Ключові слова: емболізація маткових артерій, естрадіол, гонадотропіни, матка, яєчники, маткові труби.

Фіброміома матки є одним з найбільш поширених гінекологічних захворювань, яке діагностують майже у 40 % жінок 35–55 років [1]. Це захворювання суттєво погіршує якість життя жінки, супроводжуючись найрізноманітнішими клінічними проявами: розладами менструального циклу, кровотечами, варикозним розширенням вен, анемією, больовим синдромом, запорами, болями в хребті, розладами сечовипускання та дефекації, безпліддям, диспареунією тощо. Хірургічні втручання з приводу фіброміоми матки виконуються у 30–50 % жінок дітородного віку, причому більш як у 80 % випадків ці операції є радикальними, що часто супроводжуються значною крововтратою і порушенням репродуктивної функції [2]. Існуючі консервативні методи лікування не є достатньо ефективними. Це зумовлює необхідність пошуку нових безпечних і ефективних методів лікування фіброміоми, одним з яких може стати емболізація маткових артерій. Емболізація артерій вперше була виконана в 1971 р. для лікування маткових кровотеч [3], а в 1995 р. вдалося успішно застосувати цю методику при консервативній терапії фіброміоми матки. З того часу у світі проведено понад 5000 таких процедур [4].

Гіпотетично емболізація маткових артерій повинна викликати дегенеративні зміни фіброміом, зумовлені зменшенням кровопостачання матки. Оскільки цей метод не є широко застосованим, ми вирішили дослідити його безпечність в експерименті, а саме визначити вплив зміни кровопостачання яєчників

і матки на структуру та функцію статевих органів у кроля. У досліді застосовували перев'язування а. uterina, при якому створюється ситуація, подібна до тієї, яка виникає після емболізації маткових артерій при лікуванні фіброміоми матки. Кровопостачання яєчників, матки, маткових труб забезпечується яєчковою артерією, інші ж судини з боку матки скорочуються.

Метою роботи була оцінка зміни рівнів естрадіолу, фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів (ФСГ і ЛГ), а також морфологічного стану внутрішніх статевих органів кролика після перев'язування маткових артерій.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на 37 статевозрілих кролицях масою в середньому 3755 г, котрі ще не народжували, віком 5–6 місяців. Вибір саме цих тварин для дослідження зумовлений подібністю анатомічної будови та кровопостачання їх статевих органів і статевих органів людини.

Тварин утримували при кімнатній температурі, в окремих клітках, в освітленому приміщенні, під постійним наглядом ветеринара. Їх годували звичайним кормом, а також давали необмежену кількість води. Корм містив такі складники: 15,6 % білків, 3,1 % жирів, 46 % вуглеводів, а також суміш вітамінів і мінералів (віт. D₃, К, В₁₂, В₆, В₂, В₁, залізо, магній, цинк, мідь, кобальт і йод). У приміщенні дотримувалися режиму змін пір дня.

Після перев'язування маткових артерій за усіма кролицями спостерігали протягом 1 міс,

за 29 — протягом 3 міс, за 21 — протягом 6 міс і за 13 — протягом 12 міс.

Оперували тварин із дотриманням правил асептики в операційній під загальним наркозом. Перед операцією їм не давали їсти протягом 18 год. Для наркозу після премедикації застосували кетамін і тіопентал. Після розкриття черевної порожнини перев'язували і перерізали маткові артерії. Після зупинки кровотечі та промивання черевної порожнини 0,9%-вим NaCl і Dextranum 70 пошарово суцільними швами зашивали живіт. Кожна прооперована кролиця для профілактики отримала дозу антибіотика Амікін.

Через 1, 3, 6 і 12 місяців 8 кролів оперували повторно, беручи матку, маткові труби і яєчники для морфологічних досліджень. Їх фіксували в 10%-вому формаліні і готували гістологічні препарати, які фарбували за Гімзою-Романовським. Отримані препарати вивчали під мікроскопом при збільшенні 100, 400 і 1000, порівнюючи з препаратами контрольної групи, яку склали 5 кролів, яким не перев'язували маткові артерії.

До операції, через 1, 3, 6 і 12 місяців після неї у крові кролів визначали рівні естрадіолу і гонадотропінів за допомогою готових комплектів на апараті фірми Abbott.

Отримані результати проаналізували статистично за допомогою параметричних і непараметричних тестів. Перед застосуванням тестів усі отримані результати перевірили непараметричним аналізом варіації, а також тестом Kruskal–Wallis для спарених даних.

Результати та їх обговорення. Рівень естрадіолу у кролиць перед операцією становив $(90,46 \pm 19,74)$ пг/мл. Через 1 місяць він достовірно знизився до $(43,58 \pm 10,77)$ пг/мл ($p_1 < 0,001$), а через 3 місяці почав зростати і склав $(59,67 \pm 9,27)$ пг/мл ($p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,05$), через 6 і 12 місяців показники достовірно не відрізнялись від показників до операції і склали відповідно $(88,89 \pm 20,97)$ пг/мл ($p_1 > 0,05$; p_2 і $p_3 < 0,001$) та $(80,32 \pm 12,47)$ пг/мл ($p_1 > 0,05$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,01$; $p_4 > 0,05$).

p_1 — рівень достовірності різниці між даним та доопераційним показником; p_2 — між даним показником та показником через 1 міс після операції; p_3 — між даним показником та показником через 3 міс після операції; p_4 — між даним показником і показником через 6 міс після операції.

Рівень ФСГ у кролиць перед перев'язуванням маткових артерій становив $(7,21 \pm 1,54)$ МО/л, через місяць достовірно зріс до $(12,20 \pm 5,10)$ МО/л ($p_1 < 0,01$), а через 3 місяці почав знижуватися і становив $(10,29 \pm 2,36)$ МО/л ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,01$); через 6 місяців рівень ФСГ достовірно не відрізнявся від початкових показників: $(6,71 \pm 1,00)$ МО/л

($p_1 > 0,05$; $p_2 < 0,01$; $p_3 < 0,01$), практично утримується на цьому рівні і через рік після операції — $(7,18 \pm 1,67)$ МО/л ($p_1 > 0,05$; $p_2 < 0,01$; $p_3 < 0,05$; $p_4 > 0,05$).

Динаміка рівнів ЛГ була подібною до динаміки ФСГ. Перед перев'язуванням маткових артерій рівень ЛГ становив $(8,42 \pm 1,69)$ МО/л, через місяць зріс до $(13,15 \pm 4,71)$ МО/л ($p_1 < 0,001$). Через 3 місяці рівень ЛГ почав зменшуватися і склав $(11,12 \pm 2,43)$ МО/л ($p_1 < 0,05$; $p_2 > 0,05$), а через 6 місяців $(9,49 \pm 1,45)$ МО/л (p_1 і $p_2 < 0,01$; $p_3 > 0,05$). Через 12 місяців він досяг початкового рівня — $(9,30 \pm 1,66)$ МО/л ($p_1 > 0,05$; $p_2 < 0,01$; $p_3 > 0,05$ і $p_4 > 0,05$).

Матка в усіх досліджуваних групах при збільшенні 100 складається з типових, звичайної структури гладких м'язів. Видно шари гладких м'язів, які розміщені характерно для основи матки. Не виявлено значних відхилень від норми. При збільшенні 400 видно тканини, структуру і м'язові волокна без явних патологічних змін. При збільшенні 1000 у цитоплазмі та ядрах клітин відхилень від норми не виявлено.

Ендометрій в усіх досліджуваних групах при збільшенні 100 складається із залозистого епітелію з війками, які краще спостерігаються при збільшенні 400. Основа містить багато кровоносних судин, без патологічних змін. При імерсійному збільшенні 1000 дуже добре видно війки; цитоплазма та ядра клітин залозистої оболонки відхилень не мають. Війки в матці кролиці є фізіологічною структурою — вони полегшують переміщення зародка у довгій двокутній матці.

Маткові труби в усіх досліджуваних групах при збільшенні 100 без видимих патологічних змін. При збільшенні 400 де-не-де видно війки. М'язова та зовнішня оболонки маткових труб розміщені циркулярно. Циліндричний епітелій правильної структури. Із зовнішньої сторони видно розгалужені кровоносні судини. Під імерсійним збільшенням 1000 добре видно правильно розміщені війки епітелію. У клітинах залоз, ядрах клітин і цитоплазмі відхилень від норми не виявлено.

У яєчниках у всіх групах при збільшенні 100 було виявлено яйцеклітини на різних стадіях розвитку. Кровоносні судини розміщені правильно. При збільшенні 400 структура яєчників і жовті тільця без змін. Під імерсійним збільшенням 1000 видно фрагменти яйцеклітини з клітинами зернистого шару і зрізом яєчника. У наявних структурах патологічних змін не виявлено.

Отже, при морфологічних дослідженнях, які проводилися при збільшенні 100, 400, 1000, у міометрії, ендометрії, маткових трубах і яєчниках кролиць у різні терміни після операції патологічних змін не виявлено.

Відомо, що кровопостачання яєчників впливає на рівень продукції стероїдних гормонів.

Автори [5] досліджували зміни рівня ФСГ у кроликів після видалення яєчників і виявили істотне, майже в 10 разів, його зростання. Автори [6] довели збільшення кількості яйцеклітин у яєчниках кролів, залишених після попередньої односторонньої овариоектомії: через 15 днів після операції кількість яйцеклітин зросла у 10 разів. Крім цього, через 48 год відбувалося збільшення рівня гонадотропіну, що підтверджено і нашими дослідженнями.

У проведених гістологічних дослідженнях окремих структур статевих органів кроля (матки, яєчників, маткових труб) відмирання та дегенерації не виявлено.

Автори [7] досліджували вплив введення естрадіолу на процес відмирання клітин серцевого м'язу під час гострої ішемії. Вони виявили ріст рівня естрадіолу з 6 до 392 пг/мл після введення препарату 17-бета естрадіолу. Естрадіол суттєво зменшував об'єм некрозу міокарда.

У наших дослідженнях не виявлено вогниць некрозу в гістологічних препаратах матки, яєчників і маткових труб, тому що рівень естрадіолу хоча і знизився, ймовірно, був достатньо високим для захисту клітин

міометрія, маткових труб і структур яєчника від некрозу.

Після операції, через рік, 5 кролиць було допущено до самця. Результатом була вагітність, а далі народження здорових кроликів. Всі кролиці народили у відповідний час. Додатково 3 кролиці повторно були запліднені самцем і знову вчасно принесли потомство. Отримані нами дані свідчать про безпеку емболізації маткових артерій і відсутність негативного впливу цього втручання на функцію статевих органів. Настання нормальної вагітності через рік після операції також свідчить про відсутність будь-яких порушень функціонування статевої системи. Необхідні подальші клінічні дослідження для підтвердження достатньої ефективності емболізації маткових артерій як методу лікування фібромиоми.

Висновки

1. Після перев'язування маткових артерій у кроликів спостерігається зниження рівнів естрадіолу і підвищення рівнів фолікулоstimулюючого і лютеїнізуючого гормонів, що повертаються до початкових величин через рік після оперативного втручання.

2. У матковому м'язі, ендометрії, маткових трубах і яєчниках після перев'язування маткових артерій морфологічних змін не виявлено.

Список літератури

1. Татарчук Т.Ф., Могилевский Д.Н. Современные аспекты морфо- и патогенеза фибромиомы матки. Доктор 2001; 5: 32–36.
2. Савицкий Г.А. О хирургическом лечении миомы матки у женщин младшей возрастной группы. Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины. СПб., 1997: 160–161.
3. Pelage J.P., Le-Dref O., Jacob D. et al. Embolisation Uterine. Anatomie, technique, indications, resultats et complications. J. Radiol. 2000; 81: 1863–1872.
4. Braude P., Reidy J., Nott V. et al. Embolization of uterine leiomyomata: current concepts in management. Hum. Reprod. Update 2000; 6: 603–608.
5. Young Lai E.V., Yie S.M., Yeo J. Developmental patterns of bioactive and immunoreactive FSH in the female rabbit: effects of ovariectomy. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1992; 46: 45–49.
6. Fleming M.W., Rhodes R.C., Dailey R.A. Compensatory responses after unilateral ovariectomy in rabbits. Biol. Reprod. 1984; 30: 82–86.
7. Hale S.L., Bimbaum Y., Kloner R.A. Beta-estradiol, but not alpha-estradiol, reduced myocardial necrosis in rabbits after ischemia and reperfusion. Am. Heart J. 1996; 132: 258–262.

ВЛИЯНИЕ ПЕРЕВЯЗЫВАНИЯ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ У КРОЛИКА НА УРОВНИ ЭСТРАДИОЛА И ГОНАДОТРОПИНОВ И НА МОРФОЛОГИЧЕСКУЮ СТРУКТУРУ ВНУТРЕННИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

М.Г. Бульса

Для определения безопасности перевязывания маточных артерий у 37 крольчих были перевязаны маточные артерии и определены уровни эстрадиола и гонадотропинов до и через 1, 3, 6 и 12 мес после операции, в эти же сроки изучали структуру матки, яичников и маточных труб. Через месяц после перевязывания маточных артерий было отмечено статистически достоверное снижение концентрации эстрадиола в сыворотке крови, что сопровождалось возрастанием концентрации гонадотропинов. Через год после оперативного вмешательства уровни всех гормонов отвечали дооперационным. В маточной мышце, эндометрии, маточных трубах и яичниках после перевязывания маточных артерий морфологических изменений не обнаружено.

Ключевые слова: эмболизация маточных артерий, эстрадиол, гонадотропины, матка, яичники, маточные трубы.

INFLUENCE OF UTERINE ARTERIES BOUNDING AT RABBITS ON OESTRADIOLUM AND GONADOTROPINUMS LEVELS AND MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF GENERATIVE ORGANS

M.H. Bulsa

At 37 rabbits the uterine arteries have been bounded up and the levels of oestradiolum and gonadotropinums before and in 1, 3, 6 and 12 months after operation have been determined for definition of uterine arteries embolization safety. The structure of uterus, ovaries and uterine tubes has been studied in the same terms after operation. The statistically authentic decreasing of oestradiolum concentration and increasing of gonadotropinums level has been marked in one month after operation, but in one year after operation the levels of all determined gormons has became normal. It has been revealed nothing pathological changes in a structure of intrinsic generative organs in all terms.

Key words: embolization of uterine arteries, oestradiolum, gonadotropinums, myometrium, endometrium, ovaries, uterine tubes.

*Поступила 28.02.02*ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОТНОШЕНИЙ
МЕХАНИЗМОВ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО
ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ПОДКРЕПЛЕНИЯ
И БОДРСТВОВАНИЯ–СНА*Н.П. Смоленко**Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков*

В хроническом эксперименте на 30 крысах-самцах трех возрастных групп (1, 3, 12 месяцев) показаны особенности организации цикла бодрствование–сон и его адаптивные перестройки в зависимости от функционального состояния системы положительного эмоционального подкрепления. Обнаружено регулирующее влияние последней на структуру цикла бодрствование–сон у крыс и ее зависимость от исходной представленности процессов бодрствования и сна в структуре цикла у крыс 1- и 3-месячного возраста.

Ключевые слова: реакция самостимуляции мозга, бодрствование, сон, онтогенез.

Мозговые системы положительного эмоционального подкрепления и обеспечения процессов бодрствования–сна занимают центральное место в механизмах адаптации [1–5]. Адаптивная роль положительных и отрицательных эмоциональных реакций с точки зрения биологической теории эмоций П.К. Анохина [1] состоит в оценке полезности и вредности их воздействия на организм. Положительным эмоциям принадлежит ключевая роль в обеспечении процессов саморегуляции функциональных систем организма [6]. Установлены биоритмические закономерности суточной организации эмоциональных реакций и их зависимость от процесса бодрствование–сон [7]. Эти две базисные системы организма, имея общность морфофункциональной организации, тесно взаимодействуют между собой, что проявляется в отражении эмоциональных состояний в процессах сна и изменений в структуре сна от состояния эмоций [8–11]. В то же время исследование механизмов взаимодействий этих мозговых систем в процессах возрастной адаптации изучены недостаточно.

В связи со сказанным целью настоящего исследования явилось изучение влияний функционального состояния системы поло-

жительного эмоционального подкрепления в организации цикла бодрствование–сон у крыс в различные периоды онтогенеза.

Материал и методы. Эксперимент выполнен на 30 беспородных крысах-самцах 1-, 3- и 12-месячного возраста. В каждую возрастную группу входило по 10 животных. Животным под этаминалнатриевым наркозом по стереотаксическим картам мозга Фифковой и Маршалла вживляли нихромовые электроды с диаметром изолированного кончика 100 мк в структуры мозга: дорсальный гиппокамп, латеральный гипоталамус, ретикулярную формацию среднего мозга. Корковые нихромовые электроды в виде спирали (5–6 витков диам. 100 мкВ) вводили эпидурально в лобно-теменную область неокортекса. Индифферентный нихромовый электрод укрепляли в кости носовой пазухи. Стальные электроды для регистрации электромиограммы имплантировали в область шейных мышц, электрокардиографические — под кожу передних конечностей. Полиграфическую регистрацию процессов бодрствование–сон проводили в течение трех часов в дневное время на 8-канальном электроэнцефалографе EEG-8S фирмы «Медикор» (Венгрия) до и после осуществле-

ния реакции самостимуляции. Реакцию самостимуляции положительных эмоциогенных зон латерального гипоталамуса осуществляли по методу Олдса электрическим током прямоугольной формы 50–100 мкА, частотой 5 Гц с автоматической регистрацией частоты реакции каждые 5 мин в течение 1 ч. Анализ полиграмм цикла бодрствование–сон осуществляли по И.Г. Кармановой [10].

Результаты исследований обработаны с помощью непараметрического критерия Вилкоксона при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. На основании анализа полиграмм бодрствования–сна крыс в каждой возрастной группе выделены подгруппы животных: со снижением бодрствования и превалированием сна и с превалированием бодрствования и снижением сна.

У животных 1-месячного возраста первую подгруппу составили 50 % крыс со снижением бодрствования и повышением сна в структуре цикла бодрствование–сон. Процентное соотношение процессов бодрствования и сна представлено в таблице. После реакции самостимуляции латерального гипоталамуса, которая протекала монотонно с частотой посылок 86,5 за 5 мин, отмечалось достоверное увеличение бодрствования и уменьшение стадии глубокого медленного сна. Представленность медленного поверхностного сна практически не изменилась. Парадоксальный сон под влиянием самостимуляции уменьшился почти в два раза. У крыс 2-й подгруппы 1-месячного возраста (50 %) в структуре цикла бодрствование–сон процесс бодрствования превалирует. В сравнении с данными животных 1-й подгруппы отмечается угнетение стадии глубокого медленного и парадоксального сна (таблица). Анализ полиграмм бодрствования–сна, зарегистрированных после реакции самостимуляции, которая протекала активно с частотой посылок 122,5 за 5 мин, показал, что активация системы позитивного эмоционального под-

крепления у этих животных приводит к достоверному снижению процесса бодрствования. Изменения структуры сна проявлялись в достоверном повышении стадии глубокого медленного сна, при этом значительных изменений представленности поверхностного сна не наблюдалось. Представленность парадоксального сна достоверно увеличилась (таблица).

У 3-месячных животных 1-й подгруппы (28 %) процессы сна превалируют над процессами бодрствования. Стадии медленного поверхностного, медленного глубокого и парадоксального сна выражены (таблица). Самостимуляция у этих крыс протекала с частыми периодами отдыха и составляла 92,1 посылки за 5 мин. Изменения структуры цикла бодрствование–сон, зарегистрированные после самостимуляции, проявлялись в увеличении процесса бодрствования и в подавлении глубокого медленного и парадоксального сна. У крыс 3-месячного возраста 2-й доминирующей (72 %) подгруппы выявлено превалирование процесса бодрствования над процессом сна. В структуре сна отмечается угнетение стадий как глубокого медленного, так и парадоксального сна. Реакция самостимуляции латерального гипоталамуса у этой подгруппы крыс осуществлялась активно и составляла в среднем 196,0 посылки за 5 мин и приводила к достоверному уменьшению процесса бодрствования, достоверному увеличению стадии глубокого медленного сна, при этом представленность поверхностного медленного и парадоксального сна не изменялась.

Исследование структуры цикла бодрствование–сон у 12-месячных крыс показало, что у 75 % из них угнетен процесс бодрствования. Доминирующей явилась представленность стадии глубокого медленного сна. Представленность парадоксального сна была незначительной (таблица). Реакция самостимуляции протекала непрерывно и составляла в среднем 160,8 посылки за 5 мин. На полиграммах цик-

Процентное соотношение процессов цикла бодрствование–сон до и после реакции самостимуляции у крыс разного возраста

Возраст, мес	Подгруппа	До реакции самостимуляции				После реакции самостимуляции			
		бодрствование	поверхн. медленный сон	глубокий медленный сон	парадоксальный сон	бодрствование	поверхн. медленный сон	глубокий медленный сон	парадоксальный сон
1	1-я	41,1±4,7	13,9±1,0	40,2±4,0	4,8±1,5	47,4±4,5*	14,0±1,9	35,8±3,4*	2,8±1,3*
	2-я	53,4±2,8	16,6±1,8	26,4±2,5	3,6±0,9	37,7±6,2*	15,6±1,3	40,4±6,1*	6,3±3,0
3	1-я	33,9±4,7	15,2±3,1	44,7±4,0	6,2±1,5	38,5±1,0	21,1±5,2	37,0±5,5	3,4±1,6
	2-я	49,4±2,7	17,7±2,0	29,7±2,1	3,2±0,7	35,2±3,0*	17,7±2,0	43,0±3,7*	4,1±0,7
12	1-я	35,3±4,9	16,2±1,8	54,4±5,0	3,1±1,1	42,0±5,3*	13,4±1,7	42,0±6,5	2,6±0,5
	2-я	54,7±2,6	12,4±3,4	29,0±5,3	3,9±0,9	41,5±3,4*	16,4±4,7*	38,0±3,3*	4,1±1,2

* $p < 0,05$.

ла бодрствование–сон, зарегистрированных после реакции самостимуляции, наблюдалась тенденция к достоверному повышению бодрствования, к снижению процентной представленности стадий поверхностного медленного, глубокого медленного и парадоксального сна. У крыс 2-й подгруппы (25 %) этого возраста в структуре цикла преобладал процесс бодрствования. Под влиянием самостимуляции, которая осуществлялась с частотой 115,5 посылок за 5 мин, происходило достоверное уменьшение процесса бодрствования. Изменение структуры сна проявлялось в достоверном увеличении стадий поверхностного медленного, глубокого медленного и парадоксального сна.

Выводы

Выявлены возрастные особенности динамической организации структуры цикла бодрствование–сон у крыс в 1, 3 и 12 месяцев.

Список литературы

1. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М.: Медицина, 1968. 547 с.
2. Макаренко Ю.А. Системная организация эмоционального поведения. М.: Медицина, 1980. 208 с.
3. Симонов П.В. Адаптивные функции эмоций. Физиология человека 1996; 22, 2: 5–9.
4. Вейн А.М., Хехт К. Сон человека. Физиология и патология. М.: Медицина, 1989. 270 с.
5. Ротенберг В.С. Адаптивная функция сна, причины и проявления ее нарушений. М.: Наука, 1982. 175 с.
6. Воробьева Т.М., Колядко С.П. Мозговая система позитивного эмоционального подкрепления в механизмах биоадаптивного управления. Биоуправление-3. Теория и практика. Новосибирск: ЦЭРИС, 1998: 29–40.
7. Воробьева Т.М., Берченко О.Г. Цикл сон–бодрствование и суточная периодика эмоциональных реакций. Сон как фактор регуляции функционального состояния организма. Л., 1985: 20–25.
8. Ониани Т.Н. Корреляция между эмоциональным напряжением и динамикой электрической активности нео- и палеокортекса в цикле бодрствование–сон. Нейрофизиология эмоций и цикла бодрствование–сон. Тбилиси, 1976: 28–62.
9. Воробьева Т.М., Берченко О.Г. Влияние самостимуляции латерального гипоталамуса на цикл сон–бодрствование у крыс при алкоголизации. Журн. высш. нервн. деятельности 1992; 5: 998–1008.
10. Калашникова Е.О., Оганесян Г.А. Динамика электрической активности структур переднего мозга у крыс в цикле бодрствование–сон после электростимуляции эмоциогенных зон в области латерального гипоталамуса. Журн. эволюц. биохимии и физиол. 1991; 4: 533–536.
11. Карманова И.Г., Оганесян Г.А. Физиология и патология цикла бодрствование–сон: эволюционные аспекты. СПб.: Наука, 1994. 199 с.

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ СПІВВІДНОШЕННЯ МЕХАНІЗМІВ ПОЗИТИВНОГО ЕМОЦІЙНОГО ПІДКРІПЛЕННЯ І НЕСПАННЯ–СНУ

Н.П. Смоленко

У хронічному експерименті на 30 щурах-самцях трьох вікових груп (1, 3 і 12 місяців) показані особливості організації циклу неспання–сон і його адаптивні перебудови в залежності від функціонального стану системи позитивного емоційного підкріплення. Виявлений регуляційний вплив самостимулювання на структуру циклу неспання–сон у щурів і його залежність від вихідної наявності процесів неспання і сну в структурі циклу у щурів 1-та 3-місячного віку.

Ключові слова: реакція самостимулювання мозку, неспання, сон, онтогенез.

PECULIARITY OF AGE INTERRELATIONS OF POSITIVE EMOTIONAL REINFORCEMENT AND SLEEP-WAKING MECHANISMS

N.P. Smolenko

Sleep-waking cycle age peculiarities have been shown on 30 male rats of the three age groups: 1, 3, 12 month age, and its adaptive reconstruction under the influence of lateral hypothalamus positive emotional reinforcement. Self-stimulation regulating influence has been revealed on the sleep-waking cycle in the rats and its dependence on point of departure of the waking and sleep in the sleep-waking cycle in the rats of later: 1 and 3 month age.

Key word: self-stimulation reaction, brain, waking, sleep, ontogenesis.

Поступила 27.03.02

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЯХ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Т.И. Чернышева

Харьковская медицинская академия последипломного образования

У 135 больных молодого возраста с острыми нарушениями мозгового кровообращения были рассчитаны и проанализированы коэффициенты корреляции между липидным обменом и основными показателями системы гемостаза. Выявлено, что нарушение липидного обмена сопровождается угнетением фибринолитической активности.

Ключевые слова: гемостаз, липидный обмен, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака.

Причину развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), особенно у лиц молодого возраста, не всегда удается установить. Общеизвестно, что патогенетической основой мозгового инсульта может быть атеросклероз магистральных сосудов мозга. Тесная связь гемостаза и фибринолиза, с одной стороны, и атеросклероза, с другой, известна давно. Более того, установлено, что атеросклероз и тромбоз имеют в лице пораженных клеток эндотелия сосудов единый источник, запускающий и поддерживающий оба патологических процесса [1].

Целью данной работы было оценить возможное влияние нарушений липидного обмена на параметры гемокоагуляции.

Материал и методы. Обследовано 135 больных в возрасте от 18 до 44 лет, разделенных на три группы по 45 чел. в каждой: 1-я — с ишемическими инсультами (ИИ), 2-я — с транзиторными ишемическими атаками (ТИА), 3-я — с последствиями ИИ. Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей в возрасте от 24 до 40 лет.

Для исследования агрегации тромбоцитов использовали набор реактивов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия). Активированное время рекальцификации (АВР), протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), XIII фактор определяли унифицированными методами (Москва, 1986). Концентрацию фибриногена (ФГ) определяли используя методику В.А. Белицер и соавт. (1983). Активность антитромбина III (АТ III) исследовали методом Н. Abildgaard. Содержание растворимых фибринономерных комплексов (РФМК) определяли о-фенантролиновым тестом. Состояние фибринолитической системы оценивали по концен-

трации плазминогена (ПГ) и Хагеман-зависимому фибринолизу (ХЗФ). Использовали реактивы фирмы «Ренам» (Россия). Хронометрические параметры гемокоагуляции измеряли на коагулометре «Солар» (Беларусь). Концентрацию холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина в липопротеидах высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли ферментативными методами с помощью реактивов фирмы «Human» (ФРГ). Концентрацию ХС в липопротеидах низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда. Статистическую обработку данных проводили общепринятыми методами.

Результаты и их обсуждение. Были рассчитаны и проанализированы корреляционные зависимости между показателями липидограммы (концентрация ХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП) и коагулограммы (АВР, АЧТВ, ПО — протромбиновое отношение, ТВ — тромбиновое время, ХЗФ, активность XIII фактора, АТ III, концентрация ФГ, ПГ, РФМК, агрегация тромбоцитов АГ), таблица.

Как видно из полученных данных, в группе больных с ИИ снижение концентрации ХС ЛПВП приводит к повышенной агрегации тромбоцитов, о чем свидетельствует наличие слабой положительной связи между этими показателями ($r=0,30$; $p<0,02$). Выявлена взаимосвязь между параметрами ХС и АВР ($r=-0,25$; $p<0,05$), то есть увеличение концентрации ХС ведет к укорочению АВР. Концентрации ТГ и ХС ЛПВП были взаимосвязаны с активностью фибриназы, но эта связь имела характер тенденции. Снижение концентрации ХС ЛПВП сопровождалось увеличением содержания РФМК ($r=-0,36$; $p<0,02$). Повышение концентрации ТГ приводило к уменьшению уровня ПГ, и это подтверждалось на-

Коефіцієнти кореляції между показателями гемостаза и липидограммы

Показатель	ХС	ТГ	ХС ЛПВП	ХС ЛПНП
<i>При ишемическом инсульте</i>				
АГ	0,114	0,045	0,30 (p<0,02)	0,0099
АВР	-0,25 (p<0,05)	0,13	-0,0008	-0,05
АЧТВ	-0,046	0,067	0,086	0,02
ПО	0,0049	0,05	0,01	-0,19
ТВ	-0,16	0,059	0,055	-0,003
ХЗФ	0,054	0,076	-0,113	-0,009
ХПІ фактор	-0,013	0,22 (p<0,1)	-0,23 (p<0,1)	-0,069
РФМК	-0,021	0,04	-0,36 (p<0,02)	-0,0049
ПГ	-0,0069	-0,29 (p<0,05)	0,19	-0,06
АТ ІІІ	-0,067	-0,09	0,28 (p<0,05)	-0,056
ФГ	0,34 (p<0,02)	0,20 (p<0,1)	-0,33	-0,096
<i>При транзиторных ишемических атаках</i>				
АГ	0,17	0,09	0,03	0,168
АВР	0,06	0,08	-0,027	-0,048
АЧТВ	0,0069	0,0065	0,072	0,024
ПО	0,05	-0,005	0,0096	0,086
ТВ	0,14	-0,07	0,136	-0,0037
ХЗФ	0,25 (p<0,05)	-0,0013	0,12	-0,0082
ХПІ фактор	0,21 (p<0,1)	-0,12	0,0022	0,13
РФМК	0,11	0,36 (p<0,02)	-0,19	-0,07
ПГ	-0,099	-0,23	-0,103	0,12
АТ ІІІ	-0,13	0,033	-0,0065	-0,17
ФГ	0,09	0,135	-0,32	-0,0053

личи́ем корреляционной зависимости между изучаемыми показателями ($r=-0,29$; $p<0,05$). Обнаружена статистически значимая разница между концентрацией ХС ЛПВП и активностью АТ ІІІ ($r=0,28$; $p<0,05$), то есть снижение содержания антиатерогенной фракции липопротеидов сопровождалось уменьшением активности АТ ІІІ.

У обследуемых с мозговыми инсультами концентрация ХС и ХС ЛПВП оказалась взаимосвязанной с уровнем ФГ в плазме крови, что проявлялось наличием умеренно выраженной корреляционной зависимости ($r=0,34$; $r=-0,33$; $p<0,02$). Повышение содержания ТГ приводило к увеличению концентрации ФГ, но эта связь была статистически не значима и носила характер тенденции ($r=0,20$; $p<0,1$).

Анализ остальных показателей липидного обмена и гемокоагуляции не показал статистически значимых взаимосвязей.

У пациентов с ТИА также были обнаружены некоторые корреляционные закономерности

изучаемых параметров. Так, повышение концентрации ХС сопровождалось угнетением ХЗФ, что проявлялось наличием слабой положительной связи ($r=0,25$; $p<0,05$). Также увеличение содержания ХС приводило к повышению фибриназы ($r=0,21$; $p<0,1$), но взаимосвязь носила характер тенденции. Повышенная концентрация ТГ сопровождалась накоплением РФМК в плазме ($r=-0,32$; $p<0,02$). Остальные параметры липидограммы и коагулограммы не были статистически значимо взаимосвязаны.

Анализ обследуемых с последствиями ИИ выявил наличие слабовыраженной положительной корреляционной зависимости ($r=-0,30$; $p<0,02$) между концентрацией ХС ЛПНП и ХЗФ, то есть повышение содержания ХС ЛПНП приводило к удлинению времени лизиса сгустка при ХЗФ. Концентрации ХС и ТГ были взаимосвязаны с активностью ХПІ фактора и уровнем ФГ, но эта связь имела характер тенденции. Однако имелась статистически

значимая корреляционная зависимость между ХС ЛПВП и РФМК: снижение концентрации липопротеидов приводило к повышению уровня РФМК ($r=0,257$; $p<0,05$). Статистически значимых корреляционных зависимостей между другими изучаемыми показателями у обследуемых, перенесших в анамнезе нарушение мозгового кровообращения, обнаружено не было.

Наличие зависимости между липидным обменом и гиперкоагуляцией объясняется, возможно, тем, что при гиперлипидемиях отмечается частичная преактивация фактора VII, и это характерно для предтромботических состояний [2].

Авторы [3], изучая взаимосвязь факторов гемостаза с концентрацией ХС ЛПНП, установили, что по мере нарастания содержания β -липопротеидов наблюдается значительное повышение уровней показателей, ответственных за склонность к тромбообразованию. Это объясняется тем, что при метаболизации ХС ЛПНП эндотелиальными клетками, при истощении антиоксидантных компонентов крови ХС ЛПНП плохо связываются рецепторами ЛПНП. Они становятся отрицательно заряженными и приобретают токсические свойства,

ведущие к дисфункции эндотелия и самой сосудистой стенки. Вероятно, это осуществляется через прямую инактивацию окиси азота, сопровождается рядом важных сдвигов сосудистого и эндотелиального характера. Повышается адгезия тромбоцитов, стимулируется выработка ингибитора активатора ПГ, индуцируется тканевой прокоагуляционный фактор, и, в конечном итоге, нарушается функция гепарин-сульфатпротеогликанов. Эти сдвиги подавляют антикоагулянтные свойства эндотелия и инициируют образование тромба. Хроническая гиперлипидемия может действовать подобным же образом, даже если ХС ЛПНП не подвергались окислению.

Таким образом, исследование взаимосвязи между изменениями содержания продуктов липидного обмена и показателями системы гемостаза указывает на зависимость между их параметрами. Нарушения липидного обмена приводят к гиперагрегации тромбоцитов, активации свертывания, угнетению фибринолитической системы, повышению активности фибриназы, концентрации РФМК, плазминогена и фибриногена, что наиболее выражено проявлялось у обследуемых с ишемическим инсультом.

Список литературы

1. Аронов А.Д. Лечение и профилактика атеросклероза. М.: Триада-Х, 2001. 410 с.
2. Баркаган З.С., Молот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед-АО, 1999. 224 с.
3. Welty F.K., Mittleman M.A. et al. Hypobetalipoproteinemia is associated with low levels of hemostatic risk factors in the framingham offspring population. *Circulation* 1997; 95: 825–830.

КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗАЛЕЖНОСТІ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ І СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У МОЛОДИХ ХВОРИХ З ГОСТРИМИ ПОРУШЕННЯМИ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

Т.І. Чернишова

У 135 хворих молодого віку з гострими порушеннями мозкового кровообігу були розраховані та проаналізовані коефіцієнти кореляції між показниками ліпідного обміну і системи гемостаза. Виявлено, що порушення ліпідного обміну супроводжується пригніченням фібринолітичної активності.

Ключові слова: ліпідний обмін, гемостаз, ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака.

CORRELATION BETWEEN INDEXES LIPID EXCHANGE AND SYSTEM HEMOSTASIS IN YOUNG PATIENTS WITH ACUTE CEREBRAL BLOOD CIRCULATION DISTURBANCES

T.I. Chernyshova

Correlation between indexes lipid exchange and system hemostasis was studied in blood obtained from 135 young patients with acute cerebral blood circulation disturbances. It is established that breached lipid exchange are connected with oppression of fibrinolytic activity.

Key words: system hemostasis, lipid exchange, ischemic stroke, transitory ischemic attacks.

Поступила 12.08.02

РОЛЬ СУДИННОЇ СТІНКИ В РЕГУЛЯЦІЇ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ, ФІЗІОЛОГІЧНОЇ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ МОЗКУ

Н.М. Грицай, В.П. Міщенко, І.В. Міщенко

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Досліджувалась роль судинної стінки в активації перекисного окиснення ліпідів і мікроциркуляторного гемостазу у хворих на ішемічну хворобу мозку. Показано, що із судинної стінки відбувається секреція прооксидантів, а також сполук, які впливають на агрегаційні властивості крові.

Ключові слова: судинна стінка, антиагрегаційна активність, мікроциркуляторний гемостаз.

Відомо, що судинна стінка є еферентним регулятором процесу осідання крові та фібринолізу [1, 2]. Вона виділяє у кровотік різні речовини, що впливають на гемостаз і процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), а також на фізіологічну антиоксидантну систему (ФАС) при різних станах, наприклад, при виконанні фізичних вправ [3].

Оскільки під час патологічних процесів у системі кровообігу відбуваються морфофункціональні порушення в судинній стінці, то це не може не відбиватися на її ролі в регуляції ПОЛ, ФАС і гемостазу, особливо мікроциркуляторного (судинно-тромбоцитарного), який значною мірою залежить від взаємовідношень у простагліндін-тромбоксановій системі [4]. При ішемічній хворобі мозку ці взаємовідношення порушені у бік посилення тромбоксанової ланки цієї системи [5–7].

Разом із тим доведено, що процеси ПОЛ, активність ФАС і реакції судинно-тромбоцитарного гемостазу знаходяться у тісній взаємодії. Чим сильнішими є реакції ПОЛ і меншою активність ФАС, тим більшими є зміни в мікроциркуляторному гемостазі [2, 8]. Цілком імовірно, що порушення в реакціях ПОЛ, ФАС і мікроциркуляторного гемостазу в крові, що спостерігаються у хворих на ішемічну хворобу мозку [7, 9], зумовлені зміненою реакцією судинної стінки. Для підтвердження цього припущення й проведено дане дослідження.

Матеріал і методи. Обстежено 45 людей віком від 40 до 65 років, із них 14 страждали на ішемічну хворобу мозку, 31 людина складала групу контролю. В усіх обстежуваних кров забирали за допомогою сухої голки, без шприца, з ліктьової вени вільним током. Для ви-

значення здатності судинної стінки виділяти у кровотік речовини, що впливають на ПОЛ, ФАС і судинно-тромбоцитарний гемостаз, застосовували функціональну пробу з тимчасовою венозною оклюзією шляхом стискання верхньої кінцівки в ділянці плеча манжеткою сфігмоманометра, у якій протягом 3 хв підтримували тиск, середній між систолічним і діастолічним у даного пацієнта. Після цього, безпосередньо перед зняттям манжетки, з ліктьової вени знову брали кров. По показниках крові до та після манжеткової проби судили про активність судинної стінки [9, 10].

В отриманих порціях крові визначали перекисну резистентність еритроцитів [11], вміст глутатіону і його фракцій [12], агрегацію тромбоцитів [13]. У 20 померлих від ішемічної хвороби мозку (ішемічний та геморагічний інсульт, по 10 осіб), а також у здорових людей, що загинули (10 осіб), такого ж віку визначали антиагрегаційну активність мозкових судин [10].

Результати та їх обговорення. Проведеними спостереженнями встановлено, що у хворих відмічається підвищений відсоток гемолізованих еритроцитів при їхньому перекисному окисненні (таблиця) у порівнянні зі здоровими людьми. У здорових людей суттєвої різниці між цим показником після манжеткової проби та до неї не спостерігалось, хоч і була деяка тенденція до його зменшення. У хворих, навпаки, цей відсоток зростає. Отримані результати свідчать про активацію ПОЛ. Зростання ж цього показника після венозної оклюзії підтверджує факт виділення з судинної стінки прооксидантів.

Вміст глутатіону та його фракцій у здорових людей після венозної оклюзії зростає, що

*Вплив судинної стінки на деякі показники перекисного окиснення ліпідів
і фізіологічної антиоксидантної системи та мікроциркуляторного гемостазу
у хворих на ішемічну хворобу мозку (M±t)*

Показник	Здорові		Хворі	
	контроль	дослід	контроль	дослід
Перекисна резистентність еритроцитів, % гемолізу	10,25±0,64	9,26±0,20	31,26±2,86	40,48±2,21* [#]
Глютатіон, ммоль/л				
відновлений	1,00±0,03	1,14±0,02*	1,41±0,28	1,72±0,39
загальний	1,07±0,15	1,68±0,22*	1,19±0,37	1,48±0,39
окисний	1,30±0,50	1,40±0,80	3,96±0,32	3,65±0,75
Агрегація тромбоцитів, кут агрегації, град	60,50±1,35	52,50±2,60*	62,83±1,69	68,75±2,88* [#]

Примітки: 1. Контроль — проба крові узята до венозної оклюзії, дослід — після венозної оклюзії.
2. p<0,05; * між контролем та дослідом, # між здоровими та хворими.

вказує на виділення зі стінки судини цього антиоксидантного ферменту. Як до, так і після венозної оклюзії у хворих його концентрація залишалась незмінною. Це означає, що судинна стінка не виділяла даних сполук у кровотік у хворих на ішемічну хворобу мозку.

Агрегація тромбоцитів у крові після венозної оклюзії у здорових людей стала меншою, тобто судинна стінка звільнювала речовини, які пригнічують цю властивість кров'яних пластинок. Наші дані підтверджують літературні дані про таку здатність судинної стінки [2, 4]. Проте в крові хворих, отриманій після венозної оклюзії, агрегація тромбоцитів різко зростала. Ці результати вказують на надходження з судинної стінки у кровотік речовин проагрегаційного характеру. Такими речовинами є, насамперед, тромбоксани, які призводять до суттєвих зрушень антиагрегаційних властивостей судинної стінки [2, 4, 7].

Список літератури

1. Мищенко В.П. Сосудистая стенка как эфферентный регулятор процесса свертывания крови и фибринолиза: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 1972. 32 с.
2. Мищенко В.П. Физиология гемостаза и ДВС-синдром. Полтава: ПҚ «Укручетиздат», 1998. 164 с.
3. Ерьомина О.Л. Клініко-фізіологічне обґрунтування диференційованих режимів оздоровчих фізичних тренувань: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Дніпропетровськ, 1994. 48 с.
4. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И. и др. Физиология системы гемостаза М., 1995. 244 с.
5. Yabuno Nobuyoshi. Prostacyclin and thromboxane in cerebral vasospasm effects of prostacyclin on experimentally-induced cerebral vasospasm. Acta Med. Okayama 1984; 38, 2: 147–158.
6. De Salles Antonio A. Cerebral vasospasm. Arg. neuropsychiat. 1987; 5, 3: 329–338.
7. Грицай Н.М. Індивідуалізація лікування хворих з початковими порушеннями кровообігу головного мозку на підставі вивчення патогенетичних механізмів: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. К., 1994. 33 с.
8. Филатова В.Л. Взаимосвязь защитных физиологических систем (антиоксидантной и фибринолитической) в организме человека и животных: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Симферополь, 1996. 22 с.
9. Грицай Н.Н. Тромбоцитоактивные свойства церебральных сосудов различных животных и человека: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Львов, 1986. 23 с.
10. Лакин К.М., Балуда В.П., Макаров В.А. Оценка антиагрегационной активности лекарственных препаратов: Метод. рекоменд. М., 1981: 15–18.
11. Jager F. Determination of vitamin E requirement in rats by means of spontaneous haemolysis in vitro. Nutr. Diets. 1968; 10, 3: 215–223.

12. Петрунькина А.М. Определение глутатиона в крови. Практическая биохимия. Л.: Медгиз, 1961: 152–154.

13. Born G.V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. Nature 1962; 2: 927–929.

РОЛЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ В РЕГУЛЯЦИИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ, ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ МОЗГА

Н.Н. Грицай, В.П. Мищенко, И.В. Мищенко

Исследовалась роль сосудистой стенки в активации перекисного окисления липидов и микроциркуляторного гемостаза у больных ишемической болезнью мозга. Показано, что из сосудистой стенки происходит выделение прооксидантов, а также соединений, влияющих на агрегационные свойства крови.

Ключевые слова: *сосудистая стенка, антиагрегационная активность, микроциркуляторный гемостаз.*

VESSEL WALL ROLE IN THE PEROXIDATIVE LIPID OXIDATION, PHYSIOLOGICAL ANTIOXIDATIVE SYSTEM AND MICROCIRCULATIVE HEMOSTASIS REGULATION IN THE PATIENTS WITH ISHEMIC BRAIN DISEASE

N.N. Grytsay, V.P. Mischenko, I.V. Mischenko

The vessel wall role in the peroxidative lipid oxidation and the microcirculative hemostasis activation in the patients with ischemic brain disease blood is being examined. It was shown that from the vessel wall occurs the prooxidants and combinations secretion influencing the aggregative blood properties.

Key words: *vessel wall, antiaggregational activity, microcirculative hemostasis.*

Поступила 15.01.02

ДЕЙСТВИЕ АКТИВАТОРА (ТРОМБИНА) И ИНГИБИТОРА (ГЕПАРИНА) АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ В СЛАБОМ ПОСТОЯННОМ ЭЛЕКТРИЧЕСКОМ ПОЛЕ

С.В. Мищенко

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Показано, что в условиях действия постоянного электрического тока малой величины (10 мкА) тромбин еще более усиливает, а гепарин уменьшает агрегационные свойства тромбоцитов. Предполагается, что наблюдаемый эффект в ответ на действие постоянного электрического тока и тромбина связан с изменением морфологических и функциональных свойств мембран тромбоцитов. Гепарин же, снижая дисперсную стабильность тромбоцитов под влиянием постоянного электрического тока, уменьшает их агрегационные возможности.

Ключевые слова: *постоянный электрический ток, агрегация тромбоцитов, тромбин, гепарин.*

В клинической практике широко применяется постоянный электрический ток при назначении физиотерапевтических процедур. По современным представлениям, электрический ток вызывает электрохимические сдвиги в клетках и тканях, обусловленные ориентацией диполей, деформацией молекул и направленным движением низко- и макромолекулярных ионов [1]. Разделение зарядов на границе раздела и особенно мембраны вызывает поляризационные потенциалы на плазматических, цитоплазматических и оргanelльных мембранах. Несомненно, нарушение электрического режима клетки изменяет динамику обменных процессов, вызывает

конформационные перестройки ферментов и клеточных мембран [2].

По мере стремительного развития химической промышленности в производстве и быту широкое использование находит искусственный материал и, в частности, пластмассы. Пластмассы, которые по своим электрическим свойствам относятся к диэлектрикам, способны электризоваться в атмосфере и долго сохранять электрические заряды. В связи с этим современный человек подвергается воздействию достаточно выраженных электростатических полей, которые вызывают появление в организме слабых постоянных токов. Так как интима кровеносного сосуда в норме заряжена

отрицательно, то при его повреждении она изменяет заряд на противоположный, и отсюда возникает вопрос о взаимодействии электрических полей сосуда и элементов крови.

При повреждении сосудов происходит активация тромбоцитов, обусловленная различными стимуляторами этого процесса: АДФ, коллагеном, тромбином, тромбоксаном A_2 , фибронектином и др. [2, 3]. В то же время нарушение структуры тканей сосудов сопровождается возникновением демаркационного потенциала, вызывающего токи повреждения, что может приводить к изменению электрических свойств как эндотелия, так и тромбоцитов [1]. Не исключено, что постоянный электрический ток повреждения малой величины может усиливать активирующее влияние индукторов агрегации. В последние годы появились данные в пользу эффективного управления показателями жизнедеятельности организма посредством слабых физических потоков, таких как свет, звук, электрический ток [4].

Для проверки высказанного предположения нами предпринята попытка изучения в условиях *in vitro* действия постоянного электрического тока, приближенного по величине к токам повреждения тканей, на агрегацию тромбоцитов в плазме с добавлением в нее активатора агрегации — тромбина и ингибитора ее — гепарина.

Материал и методы. Эксперименты проведены с кровью 20 мужчин в возрасте 18–23 года (20 образцов) в условиях *in vitro*. Из крови готовили плазму путем центрифугирования при 25 с^{-1} в течение 10 мин. Затем ее разливали на три равные порции: контрольную и две опытные. В контрольную добавляли физиологический раствор хлорида натрия, в одну из опытных — тромбин (в концентрации 1 ед/мл), в другую — гепарин (в концентрации 10 ед/мл). Во все порции плазмы изучаемые вещества

(включая и физиологический раствор) вносили в одинаковом объеме раствора и инкубировали 10 мин. Спустя указанное время подсчитывали количество агрегатов тромбоцитов (в камере Горяева обычным способом). В дальнейшем через все образцы плазмы, помещенные в специальную кювету, пропускали постоянный электрический ток силой 10 мкА и в них вновь определяли количество агрегатов тромбоцитов.

Результаты и их обсуждение. Как показали исследования, количество агрегатов в плазме в ответ на действие тромбина (в указанной концентрации) возросло незначительно, а под влиянием постоянного электрического тока на этом фоне происходило постепенное увеличение данного показателя в зависимости от экспозиции физического фактора. Поскольку в области катода и анода показатели различались несущественно, мы сочли возможным привести только данные, полученные в области анода (таблица).

Гепарин (в изучаемой концентрации) уменьшал агрегацию тромбоцитов в плазме. Постоянный электрический ток во всех применяемых режимах экспозиции усиливал дезагрегационную функцию гепарина. Сам же постоянный электрический ток увеличивал агрегационные свойства тромбоцитов, в наибольшей степени при его экспозиции в течение 15–20 мин.

Можно полагать, что наблюдаемый эффект в ответ на воздействие постоянного электрического тока связан с изменениями как морфологических, так и функциональных свойств мембран тромбоцитов. По современным данным, они могут сводиться к тому, что под влиянием агрегирующих веществ (в нашем случае — тромбина) и на их фоне постоянного электрического тока происходит экспрессия GP IIa/IIIb и других гликопротеидов, выполняющих роль рецепторов, взаимодействующих с индукторами агрегации [3, 5].

Влияние постоянного электрического тока на агрегацию тромбоцитов, активированную тромбином и ингибированную гепарином

Время воздействия, мин	Количество агрегатов ($M \pm m$)		
	физиологический раствор	тромбин	гепарин
До	1250±115	1500±110 ($p_1 < 0,1$)	1000±100 ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$)
5	1875±150*	2300±200* ($p_1 < 0,05$)	750±78* ($p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,001$)
10	2600±425*	2700±325* ($p_1 > 0,05$)	625±50* ($p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,001$)
15	3075±375*	3200±675* ($p_1 > 0,05$)	675±55* ($p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$)
20	3025±450*	3800±650* ($p_1 > 0,05$)	575±83* ($p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$)

Примечание. * $p < 0,05$; между показателями до и после воздействия постоянного электрического тока; p_1 — между показателями в пробах с физиологическим раствором, тромбином и гепарином; p_2 — между показателями в пробах с тромбином и гепарином

Изменение поверхностных свойств тромбоцитов (поляризация ионной атмосферы, снижение электрокинетического потенциала), а также повышение проницаемости мембран для индукторов агрегации, по-видимому, является существенным механизмом действия постоянного электрического тока на повышение агрегации тромбоцитов [1] в присутствии тромбина. Гепарин, в противоположность рассмотренному механизму, снижает дисперсную стабильность тромбоцитов под влиянием постоянного электрического тока. Существенный интерес представляет дезагрегационный его эффект при увеличении экспозиции электрического тока. По-видимому, отмеченный эффект обусловлен адсорбционным механизмом вследствие поляризации как молекул антикоагулянта, так и ионной атмосферы тромбоцитов.

Как известно, в результате диссоциации сульфатных групп в растворе гепарин облада-

ет высоким отрицательным зарядом. Если же он осаждается на мембране, то это может значительно увеличить отрицательный поверхностный заряд в ней [3, 6] и приведет к увеличению электростатических сил отталкивания между тромбоцитами, тем самым препятствуя их агрегации.

Выводы

Постоянный электрический ток малой величины увеличивает агрегацию тромбоцитов в плазме (особенно при экспозиции в пределах 15–20 мин).

Тромбин усиливает, а гепарин ослабляет агрегацию тромбоцитов в условиях действия постоянного электрического тока.

Изменение агрегации тромбоцитов при действии тромбина и гепарина в условиях постоянного электрического поля малой величины обусловлено, по-видимому, морфофункциональными мембранными эффектами.

Список литературы

1. Ружьев В.Ф., Логинов В.В. Гемокоагуляционные аспекты физиотерапии крови. Биологические реакции компонентов системы гемостаза при воздействии физических факторов. Проблемы экології та медицини 2000; 4, 1: 60–63.
2. Мищенко В.П. Физиология гемостаза и ДВС-синдром. Полтава: ПК «Укручетиздат», 1998. 164 с.
3. Кузник Б.И., Пинелис И.С., Хавинсон В.Х. Применение пептидных биорегуляторов в стоматологии. СПб: Эскулап, 1999. 142 с.
4. Ханцеверов Ф.Х. Эниология. М.: АНМ, 1999. 445 с.
5. Витковский Ю.А., Федорова А.И. Состояние защитных систем при гипертензиях и ишемической болезни сердца. Чита: Поиск, 1999. 88 с.
6. Ружьев В.Ф., Савушкин А.В. Влияние биологически активных веществ на электрокинетические свойства эритроцитов. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1974; 78, 8: 23–27.

ДІЯ АКТИВАТОРА (ТРОМБІНУ) І ІНГІБІТОРА (ГЕПАРИНУ) АГРЕГАЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ У СЛАБКМУ ПОСТІЙНОМУ ЕЛЕКТРИЧНОМУ ПОЛІ

С.В. Міщенко

Показано, що в умовах дії слабого постійного електричного струму (10 мкА) тромбін ще більш підсилює, а гепарин зменшує агрегаційні властивості тромбоцитів. Припускається, що ефект, який спостерігається у відповідь на дію постійного електричного струму й тромбіну, пов'язаний зі зміною морфологічних і функціональних властивостей мембран тромбоцитів. Гепарин же, знижуючи дисперсну стабільність тромбоцитів під впливом постійного електричного струму, зменшує їх агрегаційні можливості.

Ключові слова: постійний електричний струм, агрегація тромбоцитів, тромбін, гепарин.

ACTION OF THROMBOCYTE AGGREGATION ACTIVATOR (THROMBIN) AND INHIBITOR (HEPARIN) IN WEAK CONSTANT ELECTRICAL FIELD

S.V. Mischenko

It is shown, that in the condition of constant electrical current of small size (10 mkA) action thrombin even more strengthens, and heparin reduces the aggregational thrombocyte properties. It is supposed, that the observable effect in reply to action of a constant electrical current and thrombin is connected to change of morphological and functional thrombocyte membranes properties. Heparin reducing the disperse thrombocyte stability under constant electrical current influence, reduces their aggregational opportunities.

Key words: constant electrical current, thrombocyte aggregation, thrombin, heparin.

Поступила 12.04.02

РОЛЬ ЗМІНИ СПОЛУЧНОТКАНИННИХ СТРУКТУР В ГЕНЕЗІ СТРЕСОРНИХ УШКОДЖЕНЬ ТКАНИН І ПІЗНЬОГО ГЕСТОЗУ

(ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ)

*К.С. Непорада, І.М. Скрипник, К.В. Тарасенко,
В.В. Корольова, Л.М. Тарасенко*

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Встановлено, що стрес-синдром характеризується активацією деградації глікопротеїнів сполучнотканинних структур організму. Доведено тісний позитивний кореляційний зв'язок між вмістом нейрамінової кислоти і тяжкістю виразкових ушкоджень шлунка. У вагітних жінок з пізнім гестозом встановлено підвищення екскреції з сечею нейрамінової кислоти та гексуронових кислот порівняно з контрольною групою жінок, у яких вагітність перебігала без ускладнень. Зроблений висновок про суттєву роль підвищеного катаболізму неколагенових білків основної речовини сполучної тканини в механізмі розвитку стресорних ушкоджень.

Ключові слова: стрес, гестоз, гексуронові кислоти, нейрамінова кислота.

Сполучна тканина широко розповсюджена в організмі і об'єднує різні клітинні елементи. Головні компоненти основної речовини сполучної тканини тісно зв'язані з фібрилярними елементами і забезпечують її опорну функцію. Сполучна тканина відзначається органоспецифічними особливостями складу, але загальною ознакою її основної речовини є здатність зв'язувати воду, що найбільше виражена в одному з її компонентів — гіалуронової кислоті. Висока в'язкість останньої зумовила її використання як штучної слизової рідини в офтальмохірургії. Серед важливих функцій сполучної тканини особливої уваги заслуговує трофічна функція, бо безпосередній обмін речовин між клітинами і міжклітинною рідиною здійснюється в основній речовині сполучної тканини, що значною мірою визначає стан гістогематичних бар'єрів. Згідно з даними [1] переміщення речовин в плазму і за її межі слід розглядати як обмін між кров'ю і основною речовиною сполучної тканини. Структурна організація і метаболічні процеси в сполучній тканині досить складні. Найбільшою інтенсивністю обміну відзначаються гексуронові кислоти, які утворюються глюкуронатним шляхом метаболізму глюкози. Вивчення закономірностей реагування основної речовини має важливе значення для розкриття механізмів участі метаболічних змін в основній речовині в генезі ушкодження тканин під впливом патогенних факторів.

Метою даної роботи було дослідження зміни основної речовини сполучної тканини при моделюванні стрес-синдрому та у вагітних з гестозом, тобто при патологічних процесах, у патогенезі яких спільним є дизрегуляція обміну речовин.

Для її вирішення поставлені наступні задачі: вивчити в плазмі крові і тканинах (слизова оболонка шлунка, кришталік) вміст мономерів неколагенових білків основної речовини — нейрамінової кислоти і гексуронових кислот при гострому стресі; проаналізувати взаємозв'язок показників основної речовини сполучної тканини в слизовій оболонці шлунка (СОШ) із тяжкістю стресорних виразкових уражень; визначити екскрецію з сечею мономерів неколагенових білків основної речовини у жінок з ускладненням вагітності пізнім гестозом як можливою формою порушення стану сполучної тканини.

Матеріал і методи. Експерименти виконані на 33 статевозрілих щурах-самцях Вістар масою 120–180 г. Гострий емоційно-больовий стрес моделювали за О. Desiderato et al. [2]. Тварин забивали шляхом кровопускання під гексеналовим наркозом (50 мг/кг маси тіла). У сироватці крові, гомогенаті СОШ і кришталіка визначали вміст нейрамінової кислоти за методом Гесса [3] і гексуронових кислот — карбазоловим методом [4]. Ульцерогенний ефект стресу оцінювали за частотою (Ч), тяжкістю (Т) і множинністю (Мн) виразок СОШ [5].

У 119 жінок віком від 18 до 30 років з ускладненою вагітністю (водянка вагітних і нефропатія I–II ст.) досліджували екскрецію з сечею нейрамінової кислоти і гексуронових кислот за вказаними методами. Сечу збирали протягом 12 год (із 7 год вечора до 7 год ранку). Контролем служила 61 жінка такого ж віку з перебігом вагітності без ускладнень. Математико-статистичний аналіз матеріалу проводили з використанням критерію t Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Гострий стрес супроводжується розвитком виразок слизової оболонки шлунка у 100 % досліджуваних тварин. Вміст нейрамінової кислоти в шлунковому слизу щурів за умов гострого стресу достовірно збільшується в середньому в 2 рази порівняно з контрольною групою тварин, що свідчить про підвищення катаболізму сіалопротейдів, що приймають участь у побудові слизового бар'єра шлунка (табл. 1). Встановлено

тичних ресурсів у тканинах, зокрема глюкози, що, можливо, пригнічує синтез глікозаміногліканів (ГАГ) [8]. Встановлено, що глюкокортикоїди гальмують метаболічну функцію фібробластів, зокрема біосинтез ГАГ [1]. Отже, зниження рівня гексуронової кислоти у сироватці крові за умов стресу може бути наслідком інгібування біосинтезу ГАГ. Можна також припустити витрати глюкоуронової кислоти при стресі на потреби знешкодження токсичних

Таблиця 1. Вміст нейрамінової та гексуронової кислот у сироватці крові і тканинах щурів за умов гострого стресу ($M \pm m$)

Група тварин	Нейрамінова кислота		Гексуронової кислоти	
	сироватка крові, ммоль/л	СОШ, ммоль/г	сироватка крові, ммоль/л	СОШ, ммоль/г
Інтактні	0,99±0,03 (10)	3,17±0,49 (9)	0,66±0,28 (12)	60,51±8,12 (7)
З гострим стресом	1,67±0,09 (10)	6,54±0,57 (10)	0,52±0,11 (12)	53,13±6,43 (7)
P_{1-2}	<0,001		<0,05	

Примітка. У дужках вказана кількість спостережень.

тісний позитивний кореляційний зв'язок між вмістом нейрамінової кислоти і тяжкістю виразкових ушкоджень СОШ ($r=+0,6$). Отже, резистентність СОШ до стресогенного впливу залежить від метаболізму неколагенових білків сполучнотканинних структур. Є підстави стверджувати, що в механізмі виникнення стресорних виразок шлунка суттєву роль відіграє послаблення слизового бар'єра, у захисній функції якого неколагенові білки сполучної тканини мають суттєве значення. За умов гострого стресу достовірно підвищується вміст нейрамінової кислоти в сироватці крові по відношенню до відповідних величин контрольної групи тварин, що відображає системний характер реакцій сполучнотканинних структур і співпадає з результатами досліджень [6], згідно з якими іммобілізаційний стрес сприяє підвищенню надходженню олігополімеризованих сіалових кислот у сироватку крові.

Вагомим доказом послаблення резистентності слизового бар'єра шлунка при гострому стресі є зменшення на 22 % товщини СОШ порівняно з відповідним показником контрольної групи тварин [7].

За умов гострого стресу вміст гексуронової кислот, які є складовою частиною протеогліканів, у сироватці крові суттєво зменшується порівняно з контролем, що, на перший погляд, не узгоджується з характером змін нейрамінової кислоти — мономера глікопротеїнів сполучної тканини (табл. 1). Але необхідно врахувати, що джерелом синтезу гексуронової кислоти є глюкоза. Активація симпатoadренової системи під впливом стресорних факторів сприяє мобілізації та перерозподілу енерге-

тичних ресурсів у реакціях кон'югації в гепатоцитах. Є дані про більш підвищений розпад неколагенових білків сполучної тканини порівняно з колагеновими під дією стресорних факторів [9]. Рівень гексуронової кислоти у гомогенаті СОШ дослідних тварин не зазнав суттєвих змін порівняно з контролем (табл. 1). У кришталику ока концентрація гексуронової кислоти при гострому стресі також майже не відрізнялася від відповідних величин контрольної групи [(14,8±0,2) і (14,6±0,1) мкмоль/г; $p>0,05$]. Такий характер реакції кришталика значною мірою залежить від функції високоспеціалізованого гематофтальмічного бар'єра [10].

На підставі відомостей про гідрофільні властивості ГАГ, накопичення яких в міжклітинній речовині може викликати набряк [11], на наш погляд, можна припустити, що деполімеризація неколагенових білків основного аморфного матриксу сполучної тканини є важливим патогенетичним механізмом виникнення пізнього гестозу, який характеризується набряком, підвищенням судинної проникності та гіпертензивним станом, що ускладнює перебіг вагітності.

У вагітних з пізнім гестозом, що відносяться до груп високого ризику з невиношуванням виявлена значна лабільність вегетативної нервової системи з перевагою тону симпатико-адренової системи у другому та третьому триместрах вагітності, а також підвищення функції надниркових залоз і секреції глюкокортикоїдів [9, 12].

Нами встановлено, що у вагітних жінок з пізнім гестозом вірогідно підвищується екскреція з сечею нейрамінової та гексуронової

кислот порівняно з контрольною групою жінок, у яких вагітність перебігала без ускладнень (табл. 2). Такий характер змін показників сполучної тканини свідчить про значну активацію деградації біополімерів основної речовини сполучної тканини при пізньому гестозі, що зумовило підвищення екскреції з сечею мономерів, які приймають участь у її побудові.

ючих факторів у підсиленні деполімеризації складних компонентів сполучної тканини при пізньому гестозі.

Таким чином, спільним для стрес-синдрому і пізнього гестозу вагітних є підвищений розпад неколагенових білків сполучнотканинних структур, що зумовлює порушення гомеостазу організму.

Таблиця 2. Екскреція з сечею нейрамінової і гексуронової кислот у вагітних з пізнім гестозом, ($M \pm m$) ммоль/л

Група обстежених	n	Нейрамінова кислота	Гексуронової кислоти
Вагітні з перебігом вагітності без ускладнень	44	0,17±0,02	0,22±0,01
Вагітні з пізнім гестозом	34	0,27±0,03	1,04±0,05

$p < 0,05$.

Можливо, зрив адаптаційних процесів у жінок з ускладненням вагітності гестозом зумовлює дизрегуляцію основної речовини сполучної тканини з підвищенням деградації неколагенових білків і ГАГ. В експериментальних дослідженнях [13] за допомогою гістохімічних методів показано, що при емоційному стресі в пухкій сполучній тканині накопичується гіалуронова кислота, а також підвищується судинна проникність і виникає набряк. Є підстави вважати, що підвищення вмісту гексуронової кислот, яким властива гідрофілія та здатність зв'язувати велику кількість води, сприяє набряку тканин при пізньому гестозі. У той же час відкритим залишається важливе питання про роль ініцію-

Висновки

1. Гострий стрес зумовлює зміни вмісту нейрамінової кислоти і гексуронової кислот у сироватці крові, що відображає порушення складу основної речовини сполучної тканини.

2. Паралелізм розвитку виразкових ушкоджень СОШ і підсилення катаболізму неколагенових білків міжклітинного матриксу сполучної тканини є доказом його участі у формуванні захисної функції слизового бар'єра шлунка.

3. У патогенезі пізнього гестозу у жінок суттєву роль відіграє деполімеризація неколагенових білків основної речовини, про що свідчить підвищена екскреція з сечею мономерів, які приймають участь у її побудові.

Список літератури

1. Лабору А. Регуляция обменных процессов. М.: Медицина, 1970. 383 с.
2. Desiderato O., MacKinnon J., Nisson N. Development of gastric ulcers in rats following stress termination. J. Comp. Physiol. and Psychol. 1974; 87, 4: 208–214.
3. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. Сост. В.В. Миньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая и др. Под ред. В.В. Миньшикова. М.: Медицина, 1987. 368 с.
4. Архипова О.Г. Методы исследования в профпатологии. М.: Медицина, 1988. 208 с.
5. Виноградов Л.В., Полонский В.М. Влияние нейротрипептидов на экспериментальную дуоденальную язву крыс. Патол. физиол. и эксперим. терапия 1983; 1: 3–6.
6. Шараев П.Н. Определение олигобиополимеризованных сиаловых кислот в сыворотке крови. Лаб. дело 1990; 11: 38–41.
7. Скрипник І.М. Зниження резистентності слизового бар'єра шлунка при стресі і виразковій хворобі та її корекція даларгіном: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 1996. 22 с.
8. Меерсон Ф.З. Общий механизм адаптации и роль в нем стресс-реакции. Основные стадии процесса: Физиология адаптационных процессов. М., 1986: 77–123.
9. Фурдуй Ф.И. Стресс и здоровье. Кишинев: Штиинца, 1990. 238 с.
10. Петрович Ю.А. Селективная проницаемость. Гистогематические барьеры и нейрогуморальная регуляция. Сб., посвящ. 100-летию акад. Л.С. Штерн. М.: Наука, 1981: 67–76.
11. Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. Л.: Медицина, 1969. 375 с.
12. Воронцова Г.М., Охотина Т.Н., Жамлиханова С.С., Лазарева В.Л. Состояние адаптационных процессов у беременных группы высокого риска по невынашиванию. Первый Российский Конгресс по патофизиологии: Патофизиология органов и систем. М., 1996: 222.
13. Серов В.В., Томилина И.В., Судаков К.В. Морфофункциональная характеристика соединительной ткани при эмоциональном стрессе у крыс Август и Вистар. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1995; 6: 571–572.

РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННЫХ СТРУКТУР В ГЕНЕЗЕ СТРЕССОРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ТКАНЕЙ И ПОЗДНЕГО ГЕСТОЗА**К.С. Непорада, И.Н. Скрипник, К.В. Тарасенко, В.В. Королева, Л.М. Тарасенко**

Установлено, что стресс-синдром характеризуется активацией деградации гликопротеидов соединительнотканых структур организма. Установлена тесная положительная корреляционная связь между содержанием нейрамина кислоты и тяжестью язвенных повреждений желудка. У беременных женщин с поздним токсикозом установлено повышение экскреции с мочой нейрамина кислоты и гексуроновых кислот по сравнению с контрольной группой женщин, у которых беременность протекала без осложнений. Сделан вывод о существенной роли повышенного катаболизма неколлагеновых белков основного вещества соединительной ткани в механизме стрессорных повреждений.

Ключевые слова: стресс, гестоз, гексуроновые кислоты, нейрамина кислота.

ROLE OF CHANGES OF CONNECTIVE STRUCTURES IN GENESIS STRESSOR VIOLATION OF TISSUES AND LATE GESTOSIS**K.S. Naporada, I.M. Skrypnyk, K.V. Tarasenko, V.V. Korolyova, L.M. Tarasenko**

The stress-syndrome characterized the activation of glycoproteine degradation in connective structures of the organism. The close positive correlation tie between the contents of neuramine acid and the gravity of ulcerous violations of the stomach was proved. In pregnant women with the late gestosis there were revealed increasing of neuramine acid and hexuronic acids with urine as compared with the control group in which pregnancy procured without complications. We came to the conclusion about essential role of the increased catabolism of noncollagenic proteins of connective tissue in the mechanism of stress-factor's violation.

Key words: stress, gestosis, hexuronic acids, neuraminic acid.

Поступила 10.01.02

ПОТЕНЦІЙНІ РЕЗЕРВИ АРТЕРІЙ ЛЕГЕНЕВИХ ЗВ'ЯЗОК І СУМІЖНИХ ОРГАНІВ ЗА УМОВИ ПЕРЕКРИТТЯ ПРОСВІТУ ЛІВОЇ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ**В.І. Ляховський****Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава**

У дослідях на 24 собаках перекривали приплив крові по лівій легеневій артерії до лівої легені. Досліди припиняли через 3, 7, 14, 30, 60, 90, 180 і 365 діб. У ці терміни морфологічними методами вивчали компенсаторну реакцію з боку просвіту артерій легеневих зв'язок, трахеї, бронхів, стравоходу і артерій, що супроводжували блукаючі нерви. Діаметр просвіту артерій поступово збільшувався протягом 180 діб. Проявлення потенціальних резервів артерій припинялося через 365 діб після перекриття прохідності лівої легеневої артерії.

Ключові слова: легеневі зв'язки, артерії, компенсаторна перебудова, досліді на собаках.

У літературі ми не виявили жодного наукового дослідження, спеціально присвяченого вивченню пластичних властивостей, компенсаторних можливостей і потенціальних резервів артерій легеневих зв'язок. На повідомлення харківського топографоанатома і хірурга А.В. Мельникова [1], яке з'явилося ще в 30-х роках ХХ ст., що легеневі зв'язки, як і брижі інших органів, містять кровоносні судини, котрі можуть стати важливими шляхами відновлення порушеного легеневого кровообігу, ніхто з дослідників не звернув ніякої уваги. Легеневим зв'язкам вчені ще довго не надавали будь-якого значення, аж до 60–70-х років, коли в окремих монографіях з анатомії, хірургії легень про них почали згадувати [2, 3]. Дослідники стверджували, що при виконанні

оперативних втручань на легенях (видалення легень, їх нижньої частки чи базальних сегментів останньої) неможливо зберегти цілою легеневу зв'язку, при доступі до нижньої легеневої вени не уникнути її пересічення [4]. При цьому попередньо необхідно перев'язати судини легеневої зв'язки і тільки між лігатурами її перерізати. Якщо цього не зробити, то центральні кінці перерізаних судин втягуються в глибину середостіння і продовжують кровотоцити, що загрожує життю хворого [5, 6]. При секвестрації окремих ділянок нижніх часток легень артерії легеневих зв'язок беруть на себе їх кровопостачання. Окремі дослідники чомусь вважають їх аберантними [7–9]. За цих умов артерії легеневих зв'язок значно збільшуються в діаметрі, а в нормі їх просвіт малий і вони

макроскопічно мало помітні [10–13]. Мабуть, тому і досі хірурги не звертають на них особливої уваги або обмежуються лише згадкою про ці артерії [14]. З урахуванням сказаного ми вирішили заповнити існуючу прогалину в теоретичній і практичній медицині. Метою нашого дослідження стало вивчення компенсаторних властивостей артерій легеневої зв'язки і суміжних органів за умов порушення прохідності лівої легеневої артерії в експерименті.

Матеріал і методи. Досліди проведено на 24 собаках, які утримувались у віварії на загальному режимі. Під внутрішньовенним тіопентал-натрієвим знеболюванням (15 мг/кг маси) і керованим диханням у третьому міжреберному проміжку зліва розтинали грудну клітину і перекривали просвіт лівої легеневої артерії шляхом накладання шовкової лігатури. Післяопераційний період був задовільний. Перші дні тварини одержували антибіотики. З експерименту їх виводили через 3, 7, 14, 30, 60, 90, 180 і 365 діб евтаназією під внутрішньовенним тіопентал-натрієвим знеболюванням шляхом кровопускання із задньої порожнистої вени. Артерії грудей наповнювали рентгеноконтрастною (водною суспензією свинцевого сурику) чи забарвлюючою (туш-желатиною) масами і вивчали методами рентгеноартеріографії, просвітлення, макроскопії і макро-мікроскопії по Воробйову, морфометрії тощо.

Результати та їх обговорення. Через 3 доби після припинення притоку крові по лівій легеневій артерії діаметр просвіту артерії лівої легеневої зв'язки біля їх початку збільшився до 0,17 мм, коливаючись в межах 0,1–0,2 мм. Ці артерії проходять переважно в горизонтальному напрямку від стравохідних артерій і аорти, направляючись до знекровленої задньої частки лівої легені, вступаючи в її вісцеральну плевру. Перед тим вони анастомозують між собою, утворюючи артеріальну сітку з петлями полігональної форми, витягнутими переважно у передньозадньому напрямі, розмірами 3 x 5 мм. Малюнок бронхіальних артерій лівої легені й лівого півкола прилеглого відділу стравоходу дещо посиленій.

Через 7 діб компенсаторна реакція артерій лівої легеневої зв'язки стає виразнішою, діаметр просвіту її артерій біля початку досяг 0,28 мм, гілок другого порядку — 0,25 мм, третього — 0,20 мм (табл. 1). Ці артерії відходять переважно від стравохідних гілок лівої бронхіальної артерії під кутом 45° і розподіляються по розсипному типу. Вони помірно звивисті, анастомозують між собою та з гілками бронхіальної і стравохідних артерій. Виражених прекапілярних анастомозів між гілками артерій лівої легеневої зв'язки, брон-

хіальної і легеневої ще не відмічено. Величина лівої легені мало відрізняється від правої.

Таблиця 1. Зміна діаметрів просвіту артерій легеневої зв'язки у різні строки після припинення припливу крові по лівій легеневій артерії

Строк після операції, діб	Діаметри просвіту артерій легеневої зв'язки (середні дані), мм	
	лівої	правої легеневої (інтактний бік)
Норма	0,10	0,10
3	0,17	0,13
7	0,28	0,15
14	0,30	0,15
30	0,32	0,15
60	0,34	0,12
90	0,40	0,10
180	0,44	0,12
365	0,48	0,14

Пластичні властивості артерій лівої легеневої зв'язки продовжували проявлятися через 14 діб після втручання. Артерії помірно звивисті, поступово стоншуються і входять у другий дорсальний і каудальний сегменти задньої частки лівої легені, де з'єднуються з гілками бронхіальної і легеневої артерій. Діаметр просвіту лівої бронхіальної артерії збільшився до 1,2 мм, а її часткові гілки — до 1,0 мм (табл. 2). Стали помітними прекапілярні анастомози між гілками бронхіальної і легеневої артерій. Гілки легеневої артерії характеризуються прямолінійним ходом. Гілки артерії лівої і правої легеневої зв'язки сполучаються між собою. З позаорганних артерій виділяється прилегла розширена перикардіально-діафрагмальна.

Із збільшенням термінів дослідів до 30 діб компенсаторна перебудова артерій лівої легеневої зв'язки і суміжних органів продовжується. Діаметр їх просвіту розширився до 0,32 мм, помітніше — біля місця їх відходження від стравохідних гілок лівої бронхіальної артерії. Артерії лівої легеневої зв'язки звивисті, анастомозують між собою та з гілками бронхіальної і легеневої артерій. Діаметр просвіту лівої бронхіальної артерії, стравоходу та артерії, що супроводжує лівий блукаючий нерв, залишився таким, як у попередній термін, а трахейні гілки розширилися до 0,6 мм. Калібр новоутворених судин спайок між вісцеральною і парієтальною плеврою в місці оперативного доступу сягає 0,1–0,2 мм, як і між вісцеральною плеврою і перикардом. Артерії вісцераль-

Таблиця 2. Зміна діаметрів просвіту артерій органів, суміжних з легеневиими зв'язками, після припинення припливу крові по лівій легеневій артерії

Строк після операції, діб	Діаметри просвіту артерій (середні величини), мм							
	трахеї		головних бронхів		стравоходу		блукаючих нервів	
	ліве півколо	праве півколо	ліве півколо	праве півколо	ліве півколо	праве півколо	ліве півколо	праве півколо
Норма	0,38	0,43	0,71	0,82	0,31	0,34	0,26	0,27
3	0,45	0,44	0,90	0,85	0,36	0,35	0,40	0,30
7	0,45	0,45	1,10	0,90	0,40	0,35	0,40	0,30
14	0,50	0,45	1,20	0,95	0,45	0,35	0,40	0,30
30	0,60	0,47	1,30	1,00	0,55	0,35	0,50	0,30
60	0,80	0,55	1,75	0,90	0,70	0,35	0,40	0,30
90	1,00	0,50	1,70	0,90	1,00	0,40	0,50	0,30
180	1,10	0,40	1,98	0,83	0,87	0,34	0,56	0,28
365	0,65	0,45	1,90	0,90	0,83	0,34	0,68	0,28

ної плеври утворюють густу сітку з петлями, витягнутими переважно у довжину, та зірко- і павукоподібні сплетіння; діаметр просвіту їх артерій складає 0,05–0,10 мм. Прекапілярні анастомози між артеріями лівої легеневої зв'язки, між ними та гілками бронхіальної і легеневої артерій у знекровленій легені є добре вираженими.

Через 60 діб компенсаторна перебудова артерій лівої легеневої зв'язки і суміжних органів виражена ще більше. Діаметр просвіту артерій лівої легеневої зв'язки коливається від 0,3 до 0,5 мм. Ці артерії мають штопороподібну форму, переходять безпосередньо у периферичні гілки бронхіальних артерій задньої частки лівої легені. Діаметр просвіту гілок артерій лівої легеневої зв'язки другого порядку коливався в межах 0,2–0,3 мм, а гілок третього порядку — 0,1–0,2 мм. Діаметр просвіту лівої бронхіальної артерії збільшився до 1,75 мм, а її передньо-, середньо- і задньочасткових гілок — до 0,9; 0,8 і 1,2 мм відповідно, а трахейних і стравохідних артерій — до 0,7–0,8 мм. Між артеріями лівої легеневої зв'язки, стравохідними, бронхіальними і трахейними утворився поздовжній колатеральний тракт припливу крові до знекровленої легені. Розширеними стають артерії висцеральної плеври лівої легені, вони утворюють прекапілярні анастомози з периферичними гілками лівої бронхіальної артерії. Перебудовуються артерії суміжних органів: за грудної залози, перикарда, стравоходу, діафрагми, стінки аорти; у спайках між цими органами із знекровленою легенею розміщені численні новоутворені судини. Останні відзначаються прямолінійним ходом, утворюючи суцільні вали, калібр менших з них становить

0,05–0,08 мм, середніх — 0,1 мм, більших — 0,2–0,3 мм.

Ще більш помітної компенсаторної перебудови зазнають артерії лівої легеневої зв'язки через 90 діб після знекровлення лівої легені. Діаметр їх просвіту збільшується до 0,4 мм. Гілки другого і третього порядків лівої легеневої зв'язки анастомозують між собою і з гілками артерій прилеглих відділів стравоходу, перикарда, діафрагми, утворюючи суцільні сплетіння і клубки. Артерії цих органів виявляють ще більші потенціальні резерви. Діаметр просвіту артерій трахеї, часткових бронхів лівої легені, стравоходу збільшується до 1,0 мм. Артерії висцеральної плеври лівої легені і реберного листка пристінкової плеври утворюють чудесні сітки. Усі частки лівої легені спаяні між собою, між частками у спайках розміщені новоутворені судини.

У більш віддалені строки, через 180 діб, компенсаторна перебудова артерій лівої легеневої зв'язки і суміжних органів продовжувалась. Діаметр просвіту основних артерій лівої легеневої зв'язки збільшився до 0,44 мм, їх гілок другого порядку — до 0,29 мм, третього — до 0,16 мм. Усі вони були звивистими і анастомозували як між собою, так і з периферичними гілками бронхіальної і легеневої артерій у всій лівій легені. Прекапілярні анастомози між усіма гілками лівих бронхіальної і легеневої артерій були добре вираженими. Діаметр просвіту лівої бронхіальної артерії збільшився до 1,98 мм, лівого півкола трахеї — до 1,1 мм, стравоходу — до 0,87 мм, артерії, що супроводжує лівий блукаючий нерв, — до 0,56 мм, новоутворених судин між гілками легеневої і міжреберних артерій — до 0,5 мм. Ще більше вираженими були поздов-

жні колатеральні тракти, що з'єднують артерії лівої легеневої зв'язки у краніальному напрямку за допомогою артерій лівого півкола стравоходу, гілок лівої бронхіальної артерії, лівого півкола трахеї, трахейної гілки лівої щитоподібної артерії та в каудальному напрямку за допомогою артерій стравоходу, кардіального відділу шлунка, діафрагми та артерії, що супроводжує лівий блукаючий нерв.

У найвіддаленіший строк — через 365 днів після припинення притоку крові по лівій легеневій артерії, діаметри просвіту артерій лівої легеневої зв'язки і суміжних органів вже мало відрізняються від таких у попередній термін, що свідчить про те, що компенсаторний процес з боку згаданих артерій стабілізувався.

Список літератури

1. Мельников А.В. Анатомо-экспериментальные обоснования к операциям на легких. Русская клиника 1925; 4, 19: 667–708.
2. Выренков Ю.Е., Клебанов В.М. Клиническая анатомия легких. М.: Медицина, 1985. 128 с.
3. Губанов А.Г. Анатомические основы оперирования внутри грудной полости. К.: Госмедиздат, 1955. 244 с.
4. Серова Е.В. Хирургическая анатомия легких. М.: Медгиз, 1962. 148 с.
5. Бежан Л., Зитти Е.Г. Резекция легких. Анатомические особенности и хирургическая методика. Бухарест: Изд-во акад. Румынии, 1981. 416 с.
6. Колесников И.С., Лыткин М.И. Хирургия легких и плевры. Л.: Медицина, 1988. 382 с.
7. Дужий И.Д., Тертышный Н.Г. О легочной секвестрации. Клиническая хирургия 1988; 10: 35–36.
8. Лыткин М.И., Попов Ю.А. Аномалии развития легких. Хирургия легких и плевры: Руководство для врачей. Под ред. И.С. Колесникова и М.И. Лыткина Л.: Медицина, 1988: 119–140.
9. Новиков Б.Ф., Попов Ю.А. Случай множественных aberrантных сосудов при секвестрации легкого у ребенка. Вопросы охраны материнства и детства 1975; 20, 8: 81–82.
10. Максимук Ю.А., Устьянский О.А. Легочные связки и компенсаторная перестройка их артерий в условиях нарушенного кровотока. Тез. докл. VII Республ. конф. анатомов, гистологов и эмбриологов, посвящ. 100-летию со дня рожд. акад. В.П. Воробьева. Харьков, 1976: 71–72.
11. Скрипников М.С., Ващенко А.В. Характеристика кровоснабжения легеневої зв'язки собаки. Укр. мед. альманах 1998; 3: 107–109.
12. Скрипников Н.С., Гиленко И.А., Ляховский В.И., Максимук Ю.А. Компенсаторная перестройка артерий легочной связки. 2-й конгресс хирургів України. Зб. наук. праць. Київ–Донецьк. Клінічна хірургія 1998: 559–560.
13. Skrypnikov N.S., Lyakhovsky V.I., Maksymuk Yu.A., Gilenko I.A. Pulmonary ligament anatomy. Verh. Anatom. Ges. vers. in Hamburg vom 26 bis 29 Merz 1999: 173–174.
14. Гончаров О.Г. О компенсаторной роли артерий средостения. Вестник хирургии 1962; 89, 9: 35–40.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ РЕЗЕРВЫ АРТЕРИЙ ЛЕГОЧНЫХ СВЯЗОК И СМЕЖНЫХ ОРГАНОВ В УСЛОВИЯХ ПЕРЕКРЫТИЯ ПРОСВЕТА ЛЕВОЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

В.И. Ляховский

В опытах на 24 собаках перекрывали приток крови по левой легочной артерии к левому легкому. Исследования прекращали через 3, 7, 14, 30, 60, 90, 180, 365 суток. В эти сроки морфологическими методами изучали компенсаторную реакцию со стороны просвета артерий легочных связок, трахеи, бронхов, пищевода и артерий, сопровождающих блуждающие нервы. Диаметр просвета артерий постепенно увеличивался на протяжении 180 суток. Проявление потенциальных резервов артерий прекращалось через 365 суток после перекрытия проходимости левой легочной артерии.

Ключевые слова: легочные связки, артерии, компенсаторная перестройка, опыты на собаках.

POTENTIAL RESERVES OF LIGAMENTS PULMONALIS ARTERY'S AND BORDER ORGANS IN TIME OF COVERING LUMEN OF LEFT PULMONALIS ARTERY

V.I. Lyakhovsky

In our experiment we stop in flow of blood by left pulmonalis artery to left lung. Experiment stop after 3, 7, 14, 30, 60, 90, 180, 365 days. This time learned reaction of lumen of ligaments pulmonalis arteries, trachea, bronchi, esophagus and nerves vagus by morphologic methods. The diameter of lumen of there arteries grows up to 180 days. The potential reserves of there arteries stop in 365 days after stop of passage of left pulmonalis artery.

Key words: ligaments pulmonalis, arteries, compensatory change, experiment with dogs.

Поступила 12.04.02

МОРФОГЕНЕЗ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ФОРМ ВОЛЧАНОЧНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

Е.А. Дядык

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

Обследовано 70 пациентов с пролиферативными формами волчаночного гломерулонефрита (ВГН). III класс ВГН был у 24 пациентов и IV — у 46. Выявлены морфологические проявления «активных» и «неактивных» поражений почек в обеих группах пациентов, что важно для определения тактики терапии.

Ключевые слова: волчаночный гломерулонефрит, нефробиопсия, иммунные комплексы, клиничко-морфологические корреляции.

Системная красная волчанка (СКВ) — это иммунообусловленное мультисистемное заболевание, характеризующееся неустановленной этиологией и сложным, не выясненным окончательно патогенезом. Клинические, серологические и морфологические проявления СКВ, характер ее течения варьируют в широких пределах. Поражение почек при СКВ — волчаночный гломерулонефрит (ВГН) является одним из наиболее частых и серьезных висцеральных проявлений заболевания, определяющим особенности его течения, характер проводимой патогенетической терапии и прогноз [1–6]. ВГН наблюдается у 35–90 % больных СКВ, а при комплексном прижизненном исследовании почечной ткани, включающем световую, иммунофлюоресцентную и электронную микроскопию, патологические изменения в почках выявляются у 100 % больных [3, 4, 7].

Разнообразие морфологических форм ВГН (по классификации ВОЗ 1995 г. выделяют шесть обособленных форм) объясняется индивидуальными различиями в иммунном ответе у разных больных или у одного и того же больного на разных этапах заболевания [8]. На характер и тяжесть гломерулярных поражений влияют природа антигенов, аффинность и avidность антител, заряд и валентность иммунных комплексов, скорость образования и доставка последних в клубочки. Депозиция иммунных комплексов в мезангии, при которой развивается мезангиальный ВГН (II класс по определению экспертов ВОЗ), наблюдается при стабильных невысоких уровнях циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) небольших размеров, которые формируются антителами (АТ) с высокой аффинностью. Иммунные комплексы депонируются в мезангии и эффективно элиминируются мезангиальной системой фагоцитоза, что и определяет незначительные поражения почек при этой форме ВГН.

При повышении уровня ЦИК фагоцитоз и элиминация их мезангиальной системой становятся недостаточными. Это приводит к тому, что иммунные комплексы накапливаются субэндотелиально, активируя систему комплемента. При этом наблюдается более тяжелое поражение почек и развивается либо фокальный пролиферативный, либо диффузный пролиферативный ВГН (III и IV классы соответственно).

Целью настоящей работы было изучение морфогенеза ВГН с оценкой клиничко-морфологических характеристик его пролиферативных форм.

Материал и методы. Ретроспективно и проспективно обследовано 70 больных ВГН (63 женщины и 7 мужчин), которым в сроки 5–68 мес от начала заболевания была проведена пункционная биопсия почек. Возраст больных — от 16 до 53 лет, в среднем $(26,8 \pm 12,3)$ года. Среди них было 24 больных с фокальным пролиферативным ВГН (22 женщины и 2 мужчин) и 46 — с диффузным (41 женщина и 5 мужчин).

Диагноз СКВ устанавливался на основании рекомендаций Американской ревматологической ассоциации [9]. Наличие ВГН считалось достоверным при выявлении не менее чем в двух анализах мочи протеинурии, превышающей 0,5 г/л, и (или) гематурии не менее 5 эритроцитов в поле зрения. Наличие и степень хронической почечной недостаточности (ХПН) устанавливали согласно классификации А.П. Пелещука [10].

Чрезкожная пункционная биопсия проводилась иглами НИИЭХиИ или Angiomed Uniscut по стандартной методике под контролем компьютерного томографа или ультразвукового сканера AJ-5200 фирмы «Dornier» (Германия) [6, 11]. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизон, ставили ШИК-реакцию, окрашивали альциановым синим при

различных рН, проводили серебрение по Джонсу–Моури, применяли лектинную гистохимию, а также использовали метод РТАН (Маллори с модификацией) для обнаружения на светооптическом уровне локализации и размеров иммунных комплексов (депозитов). Проводили иммунофлюоресцентную микроскопию для обнаружения IgG, IgM, IgA, фракций комплемента C1q, C3 и фибриногена. У некоторых больных проведена электронная микроскопия (микроскоп JEM-100C). Морфологический диагноз устанавливали на основании общепринятых морфологических критериев ВОЗ [8].

При изучении гистологических препаратов всех групп пациентов оценивали изменения в клубочках, канальцевом аппарате, сосудах и интерстиции.

Полученные результаты статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. Фокальный пролиферативный ВГН (III класс) диагностирован в 24 случаях: у 13 больных — неактивный ВГН (54,3 %), у 7 (29,1 %) — активный без нефротического синдрома и у 4 (16,6 %) — активный с нефротическим синдромом. Подобное распределение клинических вариантов среди пациентов с III классом ВГН было отмечено также другими исследователями [9, 11]. Гистологически при III классе ВГН среди обследованных больных менее чем в 50 % клубочков выявлялась сегментарная пролиферация мезангиальных и эндотелиальных клеток. В некоторых клубочках отмечался сегментарный склероз. При «активных» некротических поражениях также выявлялись сегментарное отложение фибрина в клубочках, кариорексис, разрыв гломерулярной базальной мембраны, иногда встречались гиалиновые и фибриновые тромбы, гематоксилиновые тельца, полиморфно-ядерные лейкоциты. В канальцах были отмечены дистрофия и некроз единичных групп клеток, белковые массы в просвете канальцев, выраженные изменения щеточной каемки. В строме выявлялись отек, крупные клеточные инфильтраты.

Выделяются также различные «неактивные» изменения в почках при ВГН, к числу которых в гломерулах относят утолщения базальной мембраны, субэпителиальные депозиты, мезангиальный склероз, адгезию долек, фиброзные полулуния [3, 9, 11]. По нашим наблюдениям также оказалось возможным выделить «неактивные» изменения. Так, при «неактивном» фокальном пролиферативном ВГН преобладали процессы сегментарного склерозирования, в клубочках наблюдалось увеличение мезангиального матрикса, наличие фиброзных полулуний, в канальцах — процессы атрофии, в строме — мелкоочаговый фиброз.

При иммунофлюоресцентной микроскопии выявлялись депозиты в мезангиальной зоне и вдоль капиллярных стенок клубочков, чаще субэндотелиально расположенные, доминировали IgG, у некоторых пациентов определялись IgA и IgM, а также фракции комплемента C1q и C3, а у больных с неактивным течением ВГН определялся и фибриноген. При электронномикроскопическом исследовании в тех долях клубочка, которые были вовлечены в патологический процесс, наблюдалось расширение мезангиальной зоны, увеличение мезангиального матрикса, выявлялись электронноплотные депозиты в мезангии. В некоторых капиллярах имели место признаки набухания эндотелиальных клеток и сужение просвета капилляров. Отложение электронно-плотного материала обнаруживалось как в измененных долях, так и в неизмененных мезангиальных зонах, что подтверждает точку зрения о единстве морфогенеза ВГН III и IV классов [2, 4, 12].

В 46 случаях диагностирован диффузный пролиферативный ВГН (IV класс): неактивный — у 12 (26,1 %) пациентов, активный без нефротического синдрома — у 14 (30,1 %) и активный с нефротическим синдромом — у 20 (44,8 %). При гистологическом исследовании наблюдалась диффузная неравномерная пролиферация мезангиальных и эндотелиальных клеток, увеличение мезангиального матрикса, утолщение и иногда расщепление базальной мембраны капилляров клубочков, гематоксилиновые тельца. В капиллярах выявлялись утолщения стенок в виде «проволочных петель», в просвете их гиалиновые или фибриновые тромбы, полиморфно-ядерные лейкоциты. В канальцах при активной форме ВГН имели место тяжелая дистрофия, некроз групп клеток, вплоть до разрыва тубулярной базальной мембраны, тяжелые изменения щеточной каемки, в интерстиции — признаки острого воспаления, в стенках сосудов — фибриноидные изменения, местами — гиалиноз. При иммунофлюоресцентной микроскопии определялось диффузное нерегулярное мезангиальное свечение. Гранулярные депозиты локализовались в мезангиальной зоне и (или) чаще субэндотелиально. Выявлялись IgG, фракции комплемента C1q, C3, реже IgM, IgA с меньшей степенью интенсивности. Фибриноген определялся в эпителиальных полулуниях, в местах сращения их с капсулой Боумена. В некоторых случаях отмечалось свечение тубулярной базальной мембраны. Электронно-плотные депозиты обнаруживались в парамезангиальной зоне и интрамембранозно.

Различные исследователи, проводившие клинико-морфологические сопоставления пролиферативных форм ВГН, достаточно противоречиво оценивают их особенности. Так, одни

авторы [7, 9] указывают на то, что фокальный пролиферативный ВГН характеризуется значительно меньшей выраженностью значений протеинурии, гематурии, более низкой частотой снижения функции почек на ранних этапах заболевания по сравнению с диффузным пролиферативным. В то же время другие авторы отмечают, что у пациентов с фокальным пролиферативным ВГН нередко (особенно в периоды обострений) возможно развитие нефротического синдрома, выраженной гематурии, азотемии [3, 5, 10]. Сравнение клинической и морфологической картины заболевания пациентов показало, что при диффузном пролиферативном ВГН достоверно чаще по сравнению с фокальным пролиферативным выявлялись умеренная

и массивная протеинурия, умеренная и выраженная гематурия, снижение функции почек ($p < 0,05$ для всех пар сравниваемых признаков). Степень выраженности гломерулярных и тубулоинтерстициальных изменений также была достоверно выше при диффузном пролиферативном ВГН, что согласуется с данными [7, 9].

Таким образом, пролиферативные формы ВГН клинически характеризуются развитием активного (с нефротическим синдромом или без такового) или неактивного ВГН. Умеренная и массивная протеинурия, умеренная и выраженная гематурия и снижение функции почек более часто выявляются при диффузном пролиферативном ВГН по сравнению с фокальным пролиферативным.

Список литературы

1. Пелешук А.П. Хроническая почечная недостаточность. Практическая нефрология. Под ред. А.П. Пелешука. К.: Здоров'я, 1983: 257–283.
2. Тареева И.Е., Иванова М.М. Поражение почек при системной красной волчанке. Клиническая нефрология. Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 1995; 2: 141–163.
3. Albert D. Renal involvement in SLE: an assessment of survivorship and prognosis and their implication for management. Rheumatology. The Kidney and Rheumatic Disease. Ed. by P.A. Bäckon, N.M. Haller. London: W.B. Saunders, 1982: 21–44.
4. Belmont H.M. Lupus nephritis. Treatment issues. Bio Drugs. 1999; 11: 7–19.
5. Cameron J.S. Lupus nephritis. J. Am. Soc. Nephrol. 1999; 10, 2: 413–424.
6. Chung J., Bernstein J., Glassock R.J. Renal disease. Tokyo: Ikagu-Shoin, 1995: 151–179.
7. Glassock R.J., Cohen A.H., Adler S.G. et al. Secondary glomerular diseases. The Kidney. Ed. by B.M. Brenner, F.C. Rector. Philadelphia: W.B. Saunders, 1986: 1014–1084.
8. Hill G.S. Systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease. Pathology of Kidney. Ed. by Heptinstall R.H. Boston: Lippincott-Raven Publishers, 1983: 839–906. Renal disease. Ed. by Chung J., Bernstein J., Glassock R.J. New-York: Ikagu-Shoin, 1995: 1050.
9. Levis E.J., Korbet S., Schwartz M. et al. Lupus nephritis. Oxford University Press. London, 1999.
10. Moroni G., Pasquali S., Quaglini S. et al. Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis. Am. J. Kidney Dis. 1999; 34: 530–533.
11. Ponticelli C. Treatment of lupus nephritis — the advantage of a flexible approach. Nephrol. Dial. Transplant. 1997; 12: 2057–2059.
12. Tan E.M., Chohen A.S., Fries J.F. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arth. Rheum. 1982; 25: 1271–1277.

МОРФОГЕНЕЗ ПРОЛІФЕРАТИВНИХ ФОРМ ВОВЧАКОВОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ

О.О. Дядик

Обстежено 70 пацієнтів з проліферативними формами вовчакового гломерулонефриту (ВГН). III клас ВГН був у 24 пацієнтів і IV — у 46. Виявлені морфологічні прояви «активних» і «неактивних» уражень нирок в обох групах пацієнтів, що важливо для визначення тактики терапії.

Ключові слова: вовчаковий гломерулонефрит, нефробиопсія, імунні комплекси, клініко-морфологічні кореляції.

MORPHOGENESIS PROLIFERATIVE FORM OF LUPUS NEPHRITIS

Е.А. Дядук

We studied 70 patients with proliferative lupus nephritis (LN): 24 had III class and 46 — IV. Pathological features of «active» and «non-active» lesions were studied in both groups. Patients with diffuse proliferative LN were characterized by significantly higher levels of proteinuria, haematuria and renal dysfunction compared to those with focal proliferative LN.

Key words: lupus nephritis, renal biopsy, immune deposits, clinical and morphological correlations.

Поступила 21.03.02

ЗМІНИ ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ В ТКАНИНІ ЗОРОВОГО НЕРВА В ДИНАМІЦІ МЕТАНОЛОВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У КРОЛИКІВ

М.Р. Радченко

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

Змодельовано ураження зорового нерва 40 статевозрілих кроликів породи шиншила шляхом внутрішньовенного введення метилового спирту в дозі 1,8 г на кг маси тіла. Встановлено, що при метаноловій інтоксикації в тканині зорового нерва відбувається різке підсилення протеолітичної деструкції низько- і високомолекулярних білків, що в ретробульбарній ділянці поєднується з пригніченням колагенолітичної активності. Максимальна активація процесів протеолізу та пригнічення колагенолізу на рівні ретробульбарного відділу зорового нерва відбувається впродовж перших двох тижнів.

Ключові слова: метанол, зоровий нерв, протеоліз, колагеноліз.

Серед численних токсикоалергічних і токсичних уражень зорового аналізатора в клінічній практиці досить велика частка випадків припадає на отруєння метиловим спиртом, що зумовлено високотоксичною і специфічною дією метанолу на зоровий нерв [1]. Після первинної альтерації подальший перебіг асептичного запалення відбувається за загальними механізмами розвитку патологічного процесу, серед яких важливе місце посідає зруйнування білкових структур зорового тракту протеолітичними ферментами, у тому числі нейтральними металопротеїназами [2, 3].

Метою даної роботи було визначити зміни інтенсивності процесів протеолітичної деструкції низько-, високомолекулярних білків і колагену в тканині зорового нерва в динаміці метанолової інтоксикації у кроликів.

Матеріал і методи. У роботі використано 40 кроликів породи шиншила масою 3,0–3,2 кг. Моделювання ураження зорового нерва проводили шляхом внутрішньовенного введення метилового спирту в дозі 1,8 г на кг маси тіла, розводячи метанол 0,9% -вим розчином натрію хлориду вдвічі. Протеолітичну активність досліджували на 7-му (1-ша група), 14-ту (2-га група) і 30-ту (3-тя група) добу метанолової інтоксикації в тканині ретробульбарної (перша), середньої — між очним яблуком і хіазмою (друга) і парахіазмальної (третья) ділянок зорового нерва. В усіх дослідних групах і в контрольній було по 10 кроликів. Для біохімічних досліджень тканину зорового нерва виділяли одразу після етаназії кроликів (передозування тіопенталового наркозу) і заморожували в рідкому азоті. Наважки ділянок зорового нерва гомогенізували в 2,0 мл фосфатного буфера (рН 7.4). Протеолітичну активність визначали за лізисом азоальбуміну, азоказеїну й азоколу

(«Simko Ltd», Україна). Принцип методу полягає в тому, що при інкубації білкових азосполук у присутності активаторів та інгібіторів протеолізу, які містяться в тканинах, відбувається лізис азоальбуміну (деградація низькомолекулярних протеїнів), азоказеїну (розпад високомолекулярних білків) і азоколу (колагеноліз), інтенсивність якого оцінюється за ступенем забарвлення інкубаційного середовища [4].

Одержані результати були опрацьовані методами варіаційного статистичного аналізу з використанням критерію Стьюдента.

Результати. Результати дослідження динаміки змін протеолітичної активності в тканині зорового нерва при інтоксикації кроликів метиловим спиртом наведені у таблиці. Оскільки на показники протеолізу здатні суттєво і різноспрямовано впливати такі фактори, як набряк тканини внаслідок збільшення онкотичного тиску в інтерстиції (заниження отриманих результатів) і розпад білка в тканині (завищення отриманих показників), протеолітичну і фібринолітичну активність у зоровому нерві перераховували як на масу вологої тканини, так і на вміст у тканині білка.

У першій ділянці зорового нерва на 7-му добу після введення кроликам метанолу спостерігалось підвищення інтенсивності лізису азоальбуміну на 59,1 % і азоказеїну на 65,7 %, але тільки стандартизованих за вмістом білка в тканині. На 14-ту добу спостереження зміни показників протеолізу набували тотального односпрямованого характеру і полягали в дворазовому підсиленні розпаду низько- і високомолекулярних білків при зниженні інтенсивності колагенолізу майже втричі. На 30-ту добу досліджу лізис азоальбуміну і азоказеїну зали-

*Динаміка протеолітичної активності в тканині зорового нерва у кроликів
з метаноловою інтоксикацією ($x \pm Sx$)*

Група тварин	Лізіс азоальбуміну		Лізіс азоказеїну		Лізіс азоколу	
	мкмоль/1 мг тканини/год	мкмоль/1 г білка/год	мкмоль/1 мг тканини/год	мкмоль/1 г білка/год	мкмоль/1 мг тканини/год	мкмоль/1 г білка/год
<i>Перша ділянка</i>						
Конт-роль	30,56±3,24	1,644±0,107	50,51±7,49	2,806±0,271	16,86±0,88	1,010±0,098
1-ша	35,90±3,65	2,616±0,360	66,87±6,48	4,650±0,371	16,58±1,18	1,188±0,109
p	>0,05	<0,02	>0,05	<0,001	>0,05	>0,05
2-га	56,94±4,16	3,695±0,277	107,60±5,76	7,059±0,535	5,51±0,47	0,372±0,053
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p ₁	<0,01	<0,05	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001
3-тя	44,22±4,45	3,016±0,253	68,38±4,63	4,786±0,429	8,00±0,70	0,550±0,042
p	<0,05	<0,001	>0,05	<0,01	<0,001	<0,001
p ₁	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	<0,001
p ₂	>0,05	>0,05	<0,001	<0,01	<0,01	<0,02
<i>Друга ділянка</i>						
Конт-роль	28,83±1,15	1,784±0,077	46,55±2,40	2,883±0,162	17,45±0,68	1,085±0,057
1-ша	33,42±2,59	2,409±0,189	54,19±5,92	3,898±0,418	14,33±1,44	1,030±0,099
p	>0,05	<0,01	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
2-га	51,11±4,58	2,927±0,231	106,60±7,66	6,100±0,348	11,26±0,86	0,661±0,068
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p ₁	<0,01	>0,05	<0,001	<0,001	>0,05	<0,01
3-тя	48,61±3,77	2,576±0,207	93,56±7,37	4,973±0,431	19,65±1,69	1,029±0,077
p	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05
p ₁	<0,01	>0,05	<0,001	>0,05	<0,05	>0,05
p ₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	<0,01
<i>Третя ділянка</i>						
Конт-роль	32,92±1,51	1,963±0,113	43,38±2,47	2,956±0,204	13,10±1,09	0,791±0,083
1-ша	30,52±3,34	2,126±0,268	52,93±3,39	3,655±0,268	17,61±1,85	1,214±0,133
p	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	=0,05	<0,02
2-га	46,61±2,16	2,607±0,145	80,46±7,88	4,712±0,379	18,79±1,57	1,039±0,076
p	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,01	<0,05
p ₁	<0,001	>0,05	<0,01	<0,05	>0,05	>0,05
3-тя	52,19±5,10	2,925±0,281	64,50±4,70	3,609±0,220	16,45±2,10	0,831±0,052
p	<0,01	<0,01	<0,001	<0,05	>0,05	>0,05
p ₁	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,02
p ₂	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05

Примітка. p — ступінь достовірності різниці показників відносно контролю; p₁ — відносно даних у тварин 1-ї групи; p₂ — відносно даних у тварин 2-ї групи.

шався значно вищим за контрольні показники, тоді як лізис азоколу був, навпаки, суттєво меншим за них.

У другій ділянці зорового нерва спостерігалися подібні зміни: на 7-му добу метанолової інтоксикації показники лізису низько- і високомолекулярних протеїнів, стандартизовані за вмістом у нервовій тканині білка, перевищували контроль відповідно на 35,0 і 35,2 %, а на 14-ту добу збільшення інтенсивності протеолітичної деструкції низько- і високомолекулярних білків досягло 64,1–77,3 та 110–120 % при зменшенні колагенолізу на 35,5–39,1 %. Зазначені зміни виявилися сталими і зберігалися аж до 30-ї доби спостереження, за виключенням лізису азоколу, інтенсивність якого наприкінці досліду досягала контрольних величин.

Деякі інші зміни спостерігалися у третій ділянці зорового нерва. На 7-му добу після введення метанолу в парахіазмальній ділянці інтенсивність лізису азоказеїну зростала разом з підвищенням колагенолітичної активності, а на 14-ту добу тотальна інтенсифікація процесів деструкції низько- і високомолекулярних білків супроводжувалася підсиленням колагенолізу, який перевищував контрольні показники на 31,4–43,4 %. Нормалізація колагенолітичної активності відбувалася на 30-ту добу досліду, коли інтенсивність лізису азоальбуміну і азоказеїну у кроликів з метаноловою інтоксикацією ще залишалася значно більшою, ніж у тварин контрольної групи.

Обговорення результатів. Отримані результати свідчать, що при метаноловій інтоксикації в тканині ретробульбарної і серединної ділянок зорового нерва різке підсилення протеолітичної деструкції низько- і високомолекулярних білків поєднується з пригніченням

колагенолітичної активності. Найбільшою мірою активація протеолізу охоплює ретробульбарну ділянку зорового нерва, найменшою — парахіазмальну, причому в останній колагенолітична активність збільшується. Отже, саме в ретробульбарному відділі зорового нерва вивільнення і активація протеолітичних ферментів створює умови для підвищення інтерстиціального онкотичного тиску і набряку, що викликає порушення мікроциркуляції і замикає порочне коло патогенетичних механізмів розвитку атрофії зорового нерва через ішемічну стимуляцію утворення кисневих радикалів, пероксидну модифікацію білків і деструкцію мієліну на тлі пригнічення тканинного колагенолізу [4–7].

Висновки

1. У ретробульбарній ділянці зорового нерва кроликів з метаноловою інтоксикацією спостерігається прогресивне і тривале (до 30 діб) підвищення протеолітичної деструкції низько- і високомолекулярних білків, що супроводжується пригніченням тканинної колагенолітичної активності.

2. У серединній (між очним яблуком і оптичною хіазмою) ділянці зорового нерва одноразове введення метанолу викликає тривале підсилення лізису азоальбуміну і азоказеїну при зниженні інтенсивності колагенолізу на 7-му і 14-ту добу експериментальної метанолової інтоксикації.

3. У парахіазмальній ділянці зорового нерва під впливом метилового спирту відбувається тотальна активація протеолізу з нормалізацією колагенолітичної активності на 30-ту добу метанолової інтоксикації, тоді як інтенсивність лізису низько- і високомолекулярних білків залишається значно вищою за контрольні величини.

Список літератури

1. *Жабєдов Г.Д.* Захворювання зорового нерва. К., 1995. 16 с.
2. *Васильєва Л.С., Кузьменко В.В., Мальшев В.В.* Модифікація асептичного запалення антиоксидантом іонолом. Патол. фізіологія і експерим. терапія 1993; 3: 41–43.
3. *Веремеєнко К.Н.* Белковые ингибиторы плазмы крови — регуляторы активности протеолитических ферментов. Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения. К.: МОРИОН, 2000: 21–53.
4. *Веремеєнко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.А.* Протеолиз в норме и при патологии. К.: Здоров'я, 1988. 200 с.
5. *Бурмистров С.О., Дубинина Е.Е., Арутюнян А.В.* Перекисное окисление липидов, белков и активность антиоксидантной системы сыворотки крови новорожденных и взрослых. Акуш. и гинекол. 1997; 6: 36–40.
6. *Владимиров Ю.А.* Свободные радикалы и антиоксиданты. Вестн. РАМН 1998; 7: 43–51.
7. *Веремеєнко К.Н.* Протеолитические ферменты и их ингибиторы. Новые области применения в клинике. Врач. дело 1994; 1: 8–13.

ІЗМЕНЕНИЯ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В ТКАНИ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА В ДИНАМИКЕ МЕТАНОЛОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У КРОЛИКОВ

М.Р. Радченко

Смоделировано поражение зрительного нерва 40 половозрелых кроликов породы шиншилла путем внутривенного введения метилового спирта в дозе 1,8 г на кг массы тела. Установлено, что при

метаноловой интоксикации в ткани зрительного нерва происходит резкое усиление протеолитической деструкции низко- и высокомолекулярных белков, сочетающееся в ретробульбарной области с угнетением коллагенолитической активности. Максимальная активация процессов протеолиза и угнетения коллагенолиза на уровне ретробульбарного отдела зрительного нерва происходит на протяжении первых двух недель.

Ключевые слова: метанол, зрительный нерв, протеолиз, коллагенолиз.

PROTEOLYTIC ACTIVITY CHANGES IN OPTICAL NERVE TISSUE IN METHANOL INTOXICATION DYNAMICS IN RABBITS

M.R. Radchenko

Lesion modeling of optical nerve 40 adult rabbits, Chinchilla species, was accomplished by methanol spirit intravenous administration in the dosage of 1,8 g per 1 kg to the total body mass. It was established that by methanol intoxication in the optical nerve tissue is observed a dramatic increase of proteolytic destruction low- and high-molecular proteins that is conducted to collagenolytic activity depression. Maximal activation of proteolysis processes and collagenolysis depression at the level of retro bulbar optical nerve area is accomplished within first two weeks.

Key words: methanol, optical nerve, proteolysis, collagenolysis.

Поступила 19.03.03

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ РИСКА И ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

И.А. Палагина, Л.В. Мозилат, М.Я. Кудря, Н.В. Устенко

*Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского
АМН Украины, г. Харьков*

Экспериментально установлено, что при различных способах воздействия изученных лекарственных средств (ЛС) — L-тироксина, 5-фторурацила и аминазина, относящихся к группам гормонов, цитостатиков и нейрорептиков, обладающих кумулятивными свойствами, развивается комплекс негативных изменений в организме. Специфические проявления токсикоза отмечены даже на уровнях, в десятки раз меньших терапевтических. Детерминированы критерии ингаляционной токсичности в оценке риска от воздействия ЛС. С их учетом проведено гигиеническое регламентирование ЛС в воздухе рабочей зоны и обосновываются регламенты в атмосферном воздухе населенных мест.

Ключевые слова: L-тироксин, 5-фторурацил, аминазин, критерии токсичности, гигиеническое регламентирование.

Среди опасных факторов окружающей среды, от состояния которой зависит качество здоровья населения, по критериям биологической активности, риска неблагоприятного воздействия на здоровье человека и степени распространенности на первом месте в Украине находятся химические загрязнители. Основными источниками химического загрязнения атмосферного воздуха являются промышленные объекты (до 55 % выбросов) и автотранспорт [1, 2]. Сейчас на территории Украины насчитывается около 1100 промышленных предприятий химической отрасли, включая более 30 крупных фармацевтических, которые производят и используют тысячи химических веществ, в том числе высокотоксичных для человека. В зонах таких объектов, где проживает до 22 млн человек, загрязнение атмосферного воздуха зачастую находится на уровне

концентраций, которые в 2–5 раз, а некоторые (бенз(а)пирен) и в 10 раз превышают ПДК [3]. Это способствует росту общей заболеваемости и особенно повышению уровня хронических заболеваний во многих регионах.

Высокие требования экологической и производственной безопасности предъявляются к фармацевтической отрасли, где синтезируются и используются биологически высокоактивные вещества, зачастую токсичные для организма человека [4]. Поэтому важнейшей задачей экологической и промышленной токсикологии является всестороннее исследование токсических свойств лекарственных средств для прогноза их риска и гигиенического регламентирования в различных объектах окружающей среды.

В настоящей работе изучены особенности токсического действия ряда лекарственных

средств разных фармакологических групп именно с этой целью.

Объекты и методы. Объектами токсикологических исследований были лекарственные средства L-тироксин (L-Tu), 5-фторурацил (ФУ) и аминазин (Ам), относящиеся к группам гормонов, цитостатиков и нейрорептиков.

Исследования были выполнены на четырех видах лабораторных животных: крысах-самцах линии Wistar, белых мышах, кроликах породы шиншилла и морских свинках. Все животные содержались в стандартных условиях вивария на полноценном пищевом рационе. Изучаемые вещества вводили животным одно- и многократно (до 30 раз) различными способами: ингаляционным, пероральным, эпикутанным и эпibuльбарным.

Схема токсикологической экспертизы состояла из нескольких этапов и включала определение основных параметров токсикометрии — среднесмертельной дозы (DL_{50}) при однократном введении в желудок крысам и мышам, коэффициента кумуляции в тесте субхронической токсичности по методу Лима и порога острого ингаляционного действия (Limas) [5]. Для установления Limas проводили однократную 4-часовую затравку крыс-самцов в пылевых камерах в концентрациях 0,1–5,0 мг/м³ для L-Tu; 0,96–23,6 мг/м³ для ФУ и 0,58–20 мг/м³ для Ам. В этой постановке эксперимента и субхронических с 30-кратным пероральным и 20-кратным эпикутанным введением веществ определяли показатели общего токсического и специфического действия.

Для установления критериев специфической активности L-Tu особо исследовали эффекты влияния на тиреоидную функцию щитовидной железы и тиреотропную активность гипофиза, ФУ — состояние нуклеинового обмена в ткани печени и Ам — функциональное состояние ЦНС. С этой же целью в отдельных сериях экспериментов изучали возможные отдаленные эффекты (гонадотоксический [6] и мутагенный [7]), а также потенциальную аллергенную активность [8]. На одном из этапов токсикологической экспертизы оценивали раздражающее действие веществ на кожу и слизистые оболочки глаз [9]. Статистическую обработку данных проводили согласно [10].

Результаты. Исследованиями установлено, что по критерию острой токсичности (DL_{50}) ФУ и Ам при введении в желудок крысам и мышам относятся к умеренно токсичным, а L-Tu — практически нетоксичным веществам (таблица).

Клиническая картина острой интоксикации характеризовалась симптоматикой, специфичной для каждого из препаратов. Под воздействием Ам у животных наблюдались

признаки выраженного седативного действия с проявлениями миорелаксантного и каталептического эффекта. Гибель наступала на 2–3-е сутки после введения вещества. При воздействии ФУ признаки острого отравления появлялись за 1–2 дня до гибели животных, наступавшей на 4–8-е сутки после его введения. У животных отмечена адинамия, угнетение, отсутствие аппетита, вздутие кишечника, диарея и сужение зрачка. Проявлениями острого токсического действия L-Tu служили угнетение, снижение двигательной активности и поверхностное учащенное дыхание, отмечавшиеся только в течение первых суток.

В тесте субхронической токсичности изученные вещества проявили способность к кумуляции в организме, что указывает на возможность хронической интоксикации. Дальнейшие исследования особенностей токсикодинамики веществ показали, что их влияние на организм приводит к развитию спектра токсических эффектов (таблица).

Наблюдения за состоянием офтальмоштатуса кроликов после однократного воздействия веществ выявили раздражающий эффект Ам и L-Tu на слизистые оболочки глаз. При эпикутанном воздействии для всех препаратов характерен резорбтивный эффект, в случае аппликаций Ам — с раздражением кожного покрова. Наиболее выраженные токсические изменения у крыс развивались вследствие кожно-резорбтивного действия L-Tu. Основными показателями этого служило развитие сердечной недостаточности, нарушение кровообращения, метаболические сдвиги в печени, снижение массы тела, повышение ректальной температуры и, наконец, гибель половины животных по завершении эксперимента. Эпикутанное воздействие Ам вызывало нейро- и гепатотоксический эффекты, а ФУ оказывал токсическое влияние на кровь.

При пероральном введении веществ также отмечена характерная для каждого из них симптоматика интоксикации. Для L-Tu при введении крысам в дозе 250 мкг/кг — это явления тиреотоксикоза в виде нарушения функции миокарда, основного обмена в печени и реактивных изменений в ЦНС. Токсические эффекты вещества были сходны с наблюдавшимися при его эпикутанном воздействии, но менее выражены. Для ФУ и Ам пероральный путь поступления оказался более опасным по сравнению с эпикутанным, судя по многообразию и тяжести токсических изменений в организме. Воздействие ФУ в дозе 10,6 мг/кг (1/20 DL_{50}) вызывало у крыс сдвиги белкового, углеводного и нуклеинового обмена в печени, нарушения функционального состояния почек и ЦНС, патологические изменения микроструктуры большинства внут-

Критерии токсичности изученных лекарственных средств

Показатель	Животные	L-тироксин	5-фторурацил	Аминазин
LD ₅₀ , в/ж, мг/кг	Крысы Мыши	>10000	212,0 (158,2÷284,0) 89,0 (67,0÷113,2)	178 (138,4÷248,0) 194 (119,0÷273,2)
Кумулятивная активность	Крысы	Выраженная способность к кумуляции в организме (по критерию летальности)		
		Кожу не раздражает	Не характерно	Сильное на кожу
Местное раздражающее действие	Кролики	Слабое на слизистые оболочки глаза	Не характерно	Сильное на слизистые глаза
Кожная резор- бция (20 ап- пликаций)	Крысы	Проникают через кожные покровы, обуславливая специфическую интоксикацию		
Подострая токсичность (per os, 30-кратно) при d, мкг	Крысы	250 – нарушения функций миокар- да, основного обмена в печени, реактивные изме- нения в ЦНС	10,6 – нарушения белково-углеводного и нуклеинового обмена в печени, функций почек и ЦНС, изменения микроструктуры внутренних органов	40 – угнетение ЦНС, брадикардия, де- структивные измене- ния в почках, сниже- ние массы тела, раздражение слизистой желудка
Отдаленные эффекты	Крысы	Не характерны	Гонадотоксическое действие	Не характерны
Аллергизирую- щее действие	Морские свинки	Не характерно		Аллергические ре- акции конъюнктивы глаза
Limac, мг/м ³	Крысы	Менее 0,1	7,8	2,7
		По критерию ги- пертироксинемии, активации ПОЛ	По изменению пока- зателей нуклеиново- го обмена	По эффекту угнете- ния ЦНС и гипо- термии
ПДК (L-Tu, ФУ), ОБУВ* (Ам) в воздухе рабочей зоны		Полное исключение контакта в условиях производства		0,2 мг/м ³
ПДК в атмо- сферном воз- духе населен- ных мест		Рекомендуется запрещение выброса в атмосферный воздух		Законодательно утверждено запреще- ние выброса в атмо- сферный воздух

* ОБУВ — ориентировочный безопасный уровень воздействия.

ренных органов, особенно выраженные в репродуктивной системе. Воздействие Ам в дозе 40 мг/кг (1/4 DL₅₀) приводило к угнетению ЦНС (торможение двигательной, условно-рефлекторной и эмоциональной активности), брадикардии, деструктивным изменениям в почках, а также снижению массы тела крыс и раздражению слизистой оболочки желудка.

Изучение отдаленных эффектов препаратов показало, что все они не оказывают мутагенного действия на соматические клетки крыс. Об этом свидетельствует отсутствие ста-

статической разницы в частоте метафазных хромосомных aberrаций в клетках костного мозга между группами опытных и контрольных животных. ФУ (1/2 DL₅₀, per os, однократно) обладает гонадотоксической активностью, вызывая патологические изменения микроструктуры сперматогенного эпителия самцов крыс (дискомплексація рядов сперматогенного эпителия и уменьшение количества клеточных рядов, задержка в дифференцировке сперматоцитов первого порядка и превращении сперматид в сперматозоиды, зо-

нально встречающиеся атрофически уменьшенные извитые семенные каналцы и отек соединительной ткани стромы). Воздействие Ам в дозе 200 мкг вызывало аллергические реакции глаз морских свинок (положительная конъюнктивальная проба).

Оценка токсичности лекарственных средств при ингаляционном пути поступления в организм также свидетельствует об их высокой биологической активности и политропном характере действия. Все они, даже в малых концентрациях, способны оказывать вредное действие на организм (таблица). Так, L-Tu при воздействии в минимально возможной концентрации (0,1 мг/м³) вызывает гипертироксинемию и активацию процессов перекисного окисления липидов. Lmac этого вещества с учетом указанных критериев находится ниже концентрации 0,1 мг/м³, эквивалентной пероральной дозе 8,8 мкг, которая в 3 раза ниже минимальной суточной терапевтической дозы (МСТД). Lmac ФУ установлен на уровне 7,8 мг/м³ по изменению показателей нуклеинового обмена, для Ам — на уровне 2,7 мг/м³ по эффекту влияния на функциональное состояние ЦНС и гипотермии. Эти пороговые концентрации в пересчете на пероральные дозы составляют 680 и 240 мкг, что в 30 и 100 раз ниже МСТД соответствующих препаратов. Специфические изменения, установленные на пороговых уровнях, служат детерминирующими критериями оценки риска токсического влияния изученных веществ на организм.

Экспериментально обоснованные гигиенические регламенты в атмосферном воздухе населенных мест составляют для Ам 0,01 мг/м³, а для ФУ и L-Tu эти величины еще на 2 и 3 порядка ниже. Указанные нормативы лекарственных средств ограничивают их допустимое содержание в атмосфере, но, даже будучи крайне низкими, они все же не гарантируют полную экологическую безопасность при контакте с ними. Ввиду чрезвычайно высокой опасности токсического действия по нашему представле-

нию Минздравом Украины утверждено в качестве гигиенического норматива ПДК в воздухе рабочей зоны полное исключение контакта с ФУ и L-Tu в условиях производства с отнесением их к I классу опасности, для Ам гигиенический норматив установлен на уровне 0,2 мг/м³ (таблица). Учитывая опасность изученных лекарственных средств для производственного персонала и высокий риск для окружающей среды, рекомендовали полный запрет их выброса в атмосферный воздух населенных мест (для Ам регламент утвержден Комиссией по вопросам гигиенического нормирования химических веществ в атмосферном воздухе, протокол № 2 от 07.05.01).

Выводы

1. Изученные лекарственные средства из групп гормонов, цитостатиков и нейролептиков (L-тироксин, 5-фторурацил, аминазин) являются высокоопасными химическими факторами. Они обладают кумулятивными свойствами и вызывают развитие интоксикации при разных способах воздействия.

2. При ингаляционном пути поступления в организм данные факторы инициируют комплекс негативных изменений в организме даже на уровнях, в десятки раз меньших терапевтических доз.

3. Детерминирующими критериями оценки риска токсического воздействия при поступлении в организм через дыхательные пути являются: для L-тироксина — гипертироксинемию и активация процессов ПОЛ; для 5-фторурацила — нарушения нуклеинового обмена в печени; для аминазина — седативный и гипотермический эффекты.

4. С учетом принадлежности изученных лекарственных средств к чрезвычайно опасным соединениям и прогностической оценки высокой степени их риска для здоровья проведено регламентирование Ам и рекомендован полный запрет выбросов L-Tu и ФУ в атмосферный воздух населенных мест.

Список литературы

1. Serdyuk A., Timchenko O. Medico-ecological situation in Ukraine and methodology bases for its improvement. Int'l Workshop «Ecological & health threat associated with environmental contamination», Kyiv, 15–17 oct. 2002. К., 2002: 36.
2. Звиняцковский Я.И., Бердник О.В. Факторы риска и здоровье населения, проживающего в различных условиях окружающей среды. Довкілля та здоров'я 1996; 1: 8–11.
3. Сердюк А.М. Навколишнє середовище і здоров'я населення України. Довкілля та здоров'я 1998; 4 (7): 2–6.
4. Kudrya M., Palagina I. Problem of ecological safety of pharmaceutical enterprises in Ukraine. Int'l Workshop «Ecological & health threat associated with environmental contamination», Kyiv, 15–17 oct. 2002. К., 2002: 29.
5. Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов: Метод. указания. МЗ России. Сост.: Г.И. Рожнов, Л.Ф. Шашкина, В.А. Проينوва и др. М., 1999. 70 с.
6. Методы экспериментального исследования по установлению порогов действия промышленных ядов на генеративную функцию с целью гигиенического нормирования: Метод. указания. МЗ СССР,

НИИ гигиены труда и проф. заболеваний АМН СССР. Сост.: И.В. Саноцкий, В.Н. Фоменко, Л.С. Сольникова и др. М., 1978. 35 с.

7. Оценка мутагенности новых лекарственных средств: Метод. рекомендации. МЗ СССР. М., 1987. 56 с.

8. Требования к постановке экспериментальных исследований по обоснованию предельно допустимых концентраций промышленных химических аллергенов в воздухе рабочей зоны и атмосферы: Метод. указания. Сост.: Л.А. Дуева, О.Г. Алексеева, М.А. Пинигин и др. М., 1997. 24 с.

9. Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию ПДК избирательно действующих веществ в воздухе рабочей зоны. МЗ СССР. М., № 2196-80.

10. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с.

ТОКСИКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ОЦІНКИ РИЗИКУ ТА ЕКОЛОГІЧНОЇ БЕЗПЕКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

І.А. Палагіна, Л.В. Могилат, М.Я. Кудря, Н.В. Устенко

Експериментально встановлено, що за різних способів впливу вивчених лікарських засобів (ЛЗ) — L-тироксину, 5-фторурацилу і аміназину, які належать до груп гормонів, цитостатиків і нейролептиків, що мають кумулятивні властивості, розвивається комплекс негативних змін в організмі. Специфічні прояви токсикозу відмічено навіть на рівнях, у десятки разів менших за терапевтичні. Детерміновано критерії інгаляційної токсичності в оцінці ризику від дії ЛЗ. З їх урахуванням проведено гігієнічне регламентування ЛЗ у повітрі робочої зони та обґрунтовуються регламенти в атмосферному повітрі населених місць.

Ключові слова: L-тироксин, 5-фторурацил, аміназин, критерії токсичності, гігієнічне регламентування.

TOXICOLOGICAL ASPECTS OF RISK ASSESSMENT AND ECOLOGICAL SAFETY OF DRUG PRODUCTS

I.A. Palagina, L.V. Mogilat, M.Ya. Kudrya, N.V. Ustenko

Has been experimentally found that all studied drug products (DP) representing the groups of hormones (L-Thyroxin), cytostatics (5-Fluorine-Uracil) and neuroleptics (Aminazin) pertain cumulative properties and educe a range of negative changes in organism under various ways of their introduction. Specific manifestations of toxicosis were registered even at levels dozen times lesser than therapeutic doses. Criteria of inhalatory toxicity in assessment of the studied DPs' risk have been determined. Based on these, hygienic standardization of the DPs in occupational air has been performed and standards of their content in urban atmospheric air have been ascertained.

Key words: L-Thyroxin, 5-Fluorine-Uracil, Aminazin, toxicity criteria, hygienic standardization.

Поступила 29.10.02

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Ю.А. Винник, Ю.Б. Волос, Ю.В. Шматько, О.И. Шушляпин

*Харьковская медицинская академия последипломного образования
Харьковский областной клинический онкологический диспансер
Харьковский государственный медицинский университет*

Систематизированы материалы о состоянии системы гемостаза у онкологических больных с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Известно, что на любой стресс система регуляции агрегатного состояния крови реагирует единой универсальной реакцией — повышением свертывания крови. Однако механизмы возникновения гиперкоагуляционного синдрома имеют ряд особенностей как при наличии в организме злокачественного новообразования, так и при различных формах сердечно-сосудистых заболеваний. Приведенные данные позволяют отнести больных указанного контингента к группе высокого риска развития тромботических осложнений (ТО). Обоснована целесообразность дифференцированной коррекции синдрома гиперкоагуляции у онкологических больных в зависимости от характера сопутствующей патологии, длительности и тяжести ее течения, что позволит расширить показания к специальному лечению пациентов с повышенным риском развития ТО.

Ключевые слова: онкологические больные, сердечно-сосудистые заболевания, система гемостаза, гиперкоагуляционный синдром, тромботические осложнения.

Изучение состояния свертывающей и противосвертывающей систем крови у онкологических больных приобретает особое значение в свете имеющихся данных о зависимости между степенью коагуляционной активности крови и течением злокачественного процесса [1].

Еще в 1865 г. Trousseau впервые обратил внимание на то, что рост злокачественных образований в организме нередко сопровождается тромботическими осложнениями (ТО). Более того, мигрирующий тромбоз и нетипичные формы венозного тромбоза могут быть одними из первых признаков скрыто протекающего и нераспознанного злокачественного процесса, нередко опережающего развитие клинических проявлений основного заболевания [2].

Общеизвестно, что одним из важнейших факторов риска, связанных с развитием злокачественных опухолей, является возраст [3]. За исключением злокачественных новообразований у детей, заболеваемость резко увеличивается с возрастом. Так, из всех больных раком эндометрия 90 % составляют женщины старше 50 лет. Наряду с этим, возраст является серьезным фактором риска развития наиболее распространенных социально обусловленных заболеваний, какими являются сердечно-сосудистые. Следовательно, наиболее распространенной сопутствующей патологией, существенно влияющей на течение и прогноз основ-

ного заболевания, являются болезни сердца и сосудов, среди которых основной удельный вес занимают артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Бесспорным является факт, что сердечно-сосудистые заболевания существенно повышают риск развития ТО [4]. ТО протекают тяжело, часто фатально. Риск развития этих осложнений у пациентов пожилого возраста зачастую служит причиной отказа от специального лечения.

Целью данной работы явилась попытка систематизировать и проанализировать литературные данные о состоянии системы гемостаза у онкологических больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

Известно, что действие на организм любых чрезвычайных или патологических раздражителей приводит к напряжению его неспецифических адаптационных механизмов, то есть к стрессу. На сегодняшний день доказано системное воздействие опухоли на организм, при котором наблюдается картина биохимических изменений, характерная для хронического стресса [5].

На различные виды стресса система свертывания крови, имеющая рефлекторно-гуморальную природу регулирования, отвечает принципиально единой реакцией — повышением свертывания крови. Стресс ведет к гиперкатехоламии и генерализованной вазокон-

стрикції, що обумовлює підвищений выброс в кровоток факторів протромбінового ряду, тромбопластина, ускоряючих початкові фази свертывання. Крім того, при стресі спостерігаються порушення системної гемодинаміки, характеризуються гіповолемією, що також є найважливішим ланкою патогенезу гіперкоагуляційного синдрому [6].

Однак слід звернути увагу на неоднорідність механізмів активації системи гемостаза при різних формах первинного захворювання.

В основі паранеопластичного гіперкоагуляційного синдрому лежить активація як коагуляційного, так і судинно-тромбоцитарного ланок гемостаза.

Судинно-тромбоцитарний (первинний) гемостаз. Гіперкоагуляція у онкологічних хворих викликана активацією різних гемостатических властивостей ендотелію [7]. Одним з початкових механізмів є порушення цілості судинної стінки внаслідок опухолі інвазії. Саме опухолі клітині відводиться головна роль в запуску коагуляційного каскаду через первинний гемостаз, в першу чергу, в результаті активації тромбоцитів [8, 9]. При наявності опухолі клітин тромбоцити, циркулюючі в крові в неактивному стані, зазнають ряд морфологічних і біохімічних змін, що призводить до реалізації їх адгезивно-агрегаційного потенціалу [10]. Цей процес починається з взаємодії рецепторів (специфічні глікопротеїни), розташовані на поверхні тромбоцитів, з різними індукторами агрегації. Основними стимуляторами адгезивно-агрегаційної функції тромбоцитів є турбулентне рух крові в ділянці ураження або стенозування судин, колаген, АДФ, адреналін, тромбосан А2, серотонін. Головним кофактором адгезії тромбоцитів до субендотелію вважають фактор Виллебранда (ФВ) — глікопротеїн, синтезований ендотеліальними клітинами і утворює нековалентний комплекс з VIII фактором свертывання [11]. Існують дані про наявність ФВ на поверхні клітин злоякісних гематопоетичних ліній, що посилює їх прилипання до судинної стінки. Відомо також, що клітини меланоми людини несуть на поверхні рецептори, зв'язують ФВ і фібриноген [1].

В останні роки з'явилось багато робіт, в яких обговорюється вплив метаболітів арахідонової кислоти на стан системи гемостаза у онкологічних хворих [12]. Тромбосан А2 (ТхА2) — дуже потужний агрегуючий агент, вазоконстриктор, утворю-

ваний в тромбоцитах і виділяється в кровоток в процесі реакції звільнення. Простагліцин — прямо протилежний по своєму впливу речовина, являється основним інгібітором агрегації і вазодилататором, утворюється в судинній стінці. Опублікований ряд наукових робіт, в яких вказується на підвищений синтез опухолі клітин ТхА2 у хворих раком ендометрія [13]. Багатьма авторами визнається роль дисбалансу в синтезі ТхА2 і простагліцину як в розвитку гіперкоагуляційного синдрому, так і в процесі метастазування раку яєчників і ендометрія [14]. Доведено здатність ТхА2 пригнічувати цитотоксичну активність деяких видів імуннокомпетентних клітин, що також створює сприятливі умови для метастазування. Багато дослідників розглядають ТхА2 як зв'язуюче ланку між імуногенезом, неспецифічної резистентністю організму і гемостазом [15].

Немаловажна роль в регуляції судинно-тромбоцитарного гемостаза належить цитокинам, зокрема фактору некрозу опухолі (ФНО). ФНО здатний модулювати такі гемостатическі властивості ендотелію, як посилення продукції ФВ в результаті активації ендотеліоцитів і виражене збільшення тромбопластинової активності. Крім того, ФНО викликає угнічення антикоагуляційного ланки гемостаза, надаючи вплив на систему протеїну С. Під впливом ФНО спостерігаються значні зміни в системі фібринолізу — зменшується продукція тканинного активатора плазміногена (ТАП) і збільшується синтез його головного інгібітора — інгібітора активатора плазміногена І типу (ІТАП-1). Відомо пригнічення проліферативної активності ендотеліоцитів при впливі ФНО *in vitro* [1, 16].

Коагуляційний гемостаз (ферментативна коагуляція). Активація коагуляційного ланки гемостаза у онкологічних хворих обумовлена рядом механізмів, серед яких найбільш важливим є синтез прокоагулянтів опухолі клітин [17]. Крім того, опухолі клітини синтезують аденозиндифосфат (АДФ), який є потужним індуктором агрегації тромбоцитів [18]. Існують дані про синтез прокоагулянтів опухолі асоційованими макрофагами і активованими моноцитами периферическої крові [19].

Деякі автори вважають, що активація системи свертывання крові у онкологічних хворих безпосередньо зв'язана з порушенням роботи печінки, в результаті чого в крові виявляється підвищений вміст активованих факторів коагуляції — Va, VIIa, VIIIa і фібриногена [20]. В частині,

наличие метастазов в печени можно рассматривать как один из факторов, предшествующих тромботическим осложнениям [21].

Таким образом, механизмы изменений в системе гемостаза у онкологических больных сложны и многообразны, однако все они вызывают дисбаланс в равновесии свертывающих и противосвертывающих факторов, приводя к формированию гиперкоагуляционно-го состояния.

Реализация стресс-реакции организма в значительной мере определяется эффектами адаптивных гормонов — кортикостероидов. Давно доказана их роль в поддержании тонуса сосудов и работы сердца. Установлено, что глюкокортикоиды усиливают прессорные воздействия нервной системы на сосуды [22].

Многие исследователи указывают на значительные сдвиги в системе коагуляции при ИБС, которые особенно выражены у пациентов после 50–60 лет. В этот период происходит ряд изменений в гистологическом строении сосудов и паренхиматозных органов, в частности в печени, что приводит к изменению продукции факторов свертывающей и антисвертывающей систем крови. Так, усилению гемокоагуляции в пожилом и старческом возрасте способствует повышение концентрации фибриногена, тромбина, проакцелерина, проконвертина, антигемофильного глобулина. Наряду с этим, снижается уровень анти-тромбинов II и III.

Фибриноген является независимым фактором риска ИБС и ее осложнений. Обсуждается роль фибриногена в повышении вязкости крови и снижении скорости кровотока, особенно в стенозированных участках артерий [23].

Рядом авторов отмечена депрессия противосвертывающей системы у больных атеросклерозом, выражающаяся в ослаблении активности фибринолизина и гепарина. Причем, имеет место не только уменьшение продукции гепарина, но и повышение его расщепления ферментом гепариназой, образующейся в печени.

Повышение коагулирующих свойств крови при длительном преобладании симпатико-адреналовых реакций у больных атеросклерозом создает предпосылки к тромбообразованию. В начальной стадии заболевания отмечается компенсаторное повышение естественных антикоагулянтов и фибринолитических агентов, что какое-то время обеспечивает динамическое равновесие в системе гемостаза; при выраженной патологии (появление атероматозных бляшек и их изъязвление) уровень антикоагулянтов уже снижается, что способствует тромбообразованию.

В развитии атеросклеротического процесса немаловажная роль принадлежит повреждению эндотелия. Среди повреждающих гемо-

динамических факторов рассматривают травматизацию эндотелия потоком крови в разветвлениях артериального русла, что особенно выражено у больных с артериальной гипертензией. Повреждению эндотелиальных клеток способствуют гиперхолестеринемия, гипергликемия, курение, повышенное содержание катехоламинов, циркулирующих иммунных комплексов [24].

Известно, что развитие тромбоза в месте растрескивания атеросклеротической бляшки в коронарной артерии является основным механизмом дестабилизации течения ИБС и приводит к возникновению острого коронарного синдрома (ОКС).

При разрыве бляшки в формировании и росте тромба принимают участие множество локальных и системных факторов [25]. К местным факторам относят эрозии или изъязвления в покрышке атеросклеротической бляшки, изменения в ее форме, что определяют степень стеноза артерии, а также спастические реакции пораженного участка артерии. К системным тромбогенным факторам риска относят холестерин, липопротеины, уровень фибриногена, нарушение фибринолиза (повышение ИТАП-1), активацию тромбоцитов и факторов свертывания крови (VII фактор).

Полагают, что основным активатором каскада коагуляции при разрыве бляшки является тканевый фактор (ТФ). Соединяясь с VII/VIIa фактором, комплекс ТФ–VIIa активирован IX и X факторы свертывания, что приводит к образованию тромбина [26]. В некоторых работах доказано, что моноциты и лейкоциты также обладают тромбогенными свойствами, экспрессируя ТФ [27]. Имеются данные о том, что применение рекомбинантного ингибитора ТФ (rTTFPI) способно существенно ограничить рост тромба на поверхности лопнувшей атеросклеротической бляшки, что подтверждает исключительную роль ТФ в формировании атеротромбоза [28].

О роли системных факторов в повышении коагуляционного потенциала крови свидетельствуют данные о том, что нормализация уровня холестерина уменьшает тромбогенные свойства крови у больных с гиперхолестеринемией [29].

Имеется ряд работ, в которых доказана роль дисбаланса в равновесии TxA₂ и простаглицлина в патогенезе коронарного тромбоза и стенокардии [30, 31].

В последние годы появились работы, констатирующие наличие протромботических изменений в системе гемостаза при гипертонической болезни (ГБ).

Немаловажную роль в патогенезе ГБ играют тромбоциты: изменение их числа и функциональных свойств сопровождается выделе-

нием вазоактивных медиаторов, провоцирующих локальный вазоспазм и усиливающих агрегационный потенциал тромбоцитов, что повышает риск развития тромботических осложнений. Тромбоциты больных ГБ характеризуются повышенной чувствительностью к АДФ и метаболитам арахидоновой кислоты [32]. Обнаружено повышение в крови больных ГБ уровня β -тромбоглобулина, являющегося маркером функциональной активности тромбоцитов [33].

В 1975 г. впервые появилось представление о ФВ как о маркере эндотелиального повреждения, когда исследователи выявили его повышенный уровень у пациентов с периферическим атеросклерозом [34]. Некоторые авторы обнаружили, что уровень ФВ достоверно выше в группе гипертоников по сравнению с контрольной, а также выявили положительную корреляцию между уровнем ФВ и диастолическим давлением [35]. Тем не менее ряд исследователей указывает на повышение ФВ лишь у пациентов со злокачественной гипертензией, в то время как у больных эссенциальной и почечной гипертензией наблюдается нормальное содержание этого показателя, что авторы объясняют отсутствием распространенного поражения эндотелия у этих пациентов [36]. Некоторые авторы хотя и констатируют достоверное повышение уровня ФВ у больных АГ, однако не находят его корреляции с величиной артериального давления (АД) [37].

Что касается изменений противосвертывающей системы, в литературе имеются указания на наличие положительной корреляционной зависимости между уровнем АТ-III и показателями АД [38].

Ключевой системой, участвующей в растворении тромба, является система фибринолиза. Она осуществляет активацию неактивного профермента плазминогена в плазмин (фибринолизин). В эндотелиальных клетках синтезируется главный из активаторов плазминогена — тканевой активатор (ТАП); здесь же образуется значительная часть его ингибитора — ИТАП-I. Изменение уровня ТАП и ИТАП-I у больных ИБС и АГ имеет самостоятельное прогностическое значение. Так, более высокий уровень антигена ТАП соответствует более худшему прогнозу ИБС [39]. Найдена связь между прогрессированием коронарного атеросклероза и повышением уровня ИТАП-I [40]. Уровень ИТАП-I в плазме крови коррелирует с уровнем альдостерона и активностью ренина [41]. При обследовании больных АГ обнаружено достоверное повышение ИТАП-I и антигена ТАП в сочетании со снижением активности ТАП [42]. Также выявle-

на прямая зависимость между степенью гипертрофии левого желудочка и содержанием антигена ТАП [43].

В случае исходной гиперактивности свертывающей системы крови в сосудах практически всегда возникают микротромбозы, нередко осложняющиеся тромбозами и эмболиями. В случаях тромбообразования в артериальных сосудах возможны различные неблагоприятные последствия в сердце (инфаркт миокарда), в головном мозге (нарушения мозгового кровообращения), в конечностях. Если тромбообразование возникает в венозных сосудах, сгустки формируются в венах, расположенных в районе голеней и таза. Эта разновидность патологии называется тромбозом глубоких вен (ТГВ). При миграции этих тромбов по сосудистому руслу развивается тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). У пациентов с высокой степенью тромбоопасности, к каким относятся как онкологические больные, так и лица, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями, дистальный венозный тромбоз развивается в 40–80 % случаев, проксимальный венозный тромбоз — в 10–20 %, а смертельная ТЭЛА — в 1–5 % случаев [44].

Заключение

На любой стресс со стороны системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) развивается единая универсальная реакция — повышение свертываемости крови. При длительном напряжении и истощении адаптационных механизмов в системе РАСК возникает дисбаланс, приводящий к локальному внутрисосудистому тромбообразованию, нередко осложняющемуся тромбозами и эмболиями.

Онкологические больные с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией относятся к группе высокого риска развития тромботических осложнений из-за возможного синергизма отрицательных эффектов со стороны основной и сопутствующей патологии. Вместе с тем, до настоящего момента не изучен «вклад» сердечно-сосудистых заболеваний в становление общего синдрома гиперкоагуляции у онкологических больных и не отработаны подходы к его дифференцированной коррекции в зависимости от характера сопутствующей патологии, длительности и тяжести ее течения, что послужит предметом наших дальнейших исследований.

Дифференцированный подход к коррекции гиперкоагуляционного синдрома у больных указанного контингента позволит расширить показания к специальному лечению пациентов с повышенным риском развития тромботических осложнений.

Список литературы

1. Данилова А.Б., Окулов В.Б., Папаян Л.П., Афанасьев Б.В. Нарушения системы свертывания крови у онкологических больных. Вопросы онкологии 1998; 44, 1: 12–18.
2. Профилактика и лечение тромбоза глубоких вен: Методические указания для врачей и интернов. Сост.: В.В. Бойко, В.А. Прасол, И.В. Поливенко и др. Харьков: ХГМУ, ХНИИОНХ, 2000. 22 с.
3. Трапезников Н.Н., Экхардт Ш. Онкология. М.: Медицина, 1981. 480 с.
4. Шалимов А.А., Сухарев И.И. Хирургия вен. К.: Здоров'я, 1984. 256 с.
5. Гаркави Л.Х., Квакуна Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов-на-Дону, 1990.
6. Лосев Н.И., Грачев С.В., Хитров Н.К. Экстремальные состояния. БМЭ. М.: Сов. энциклопедия 1986; 28: 46–48.
7. Hedderich G.S., O'Connor R.J., Reid F.C. et al. Caval tumor thrombus complicating renal cell carcinoma. A surgical challenge. Surgery 1987; 102: 614–619.
8. Маланов В.А., Нечвидова Е.А., Фомина С.А. Сравнительная эффективность низкомолекулярного гепарина (фраксипарина), нефракционированного гепарина и дезагрегантной терапии в комплексе профилактики тромбозомболических осложнений после хирургического вмешательства по поводу онкологического заболевания. Клин. хірургія 2000; 5: 35–39.
9. Cavanaugh P., Sloane B., Honn K. Role of the coagulation system in tumor-cell-induced platelet aggregation and metastasis. Haemostasis 1988; 18: 37–46.
10. Karpatkin S., Pearlsten E. Role of platelet in tumor cell metastases. Haemostasis 1981; 95: 636–641.
11. Черний В.И., Кабанько Т.П., Кузнецова И.В. Нарушения в системе гемостаза при критических состояниях. К.: Здоров'я, 2000. 208 с.
12. Frederick R., Rickles M., Hancock W. Semin. Thromb. Hemost. 1988; 14, 1: 126–132.
13. Бассалык Л.С., Кадагидзе З.Г., Кушлинский Н.Е. Простагландины и рак. М., 1988. 70 с.
14. Aitorallio-Tallberg A. Prostaglandins. 1990; 39, 3: 259–266.
15. Кузник Б.И., Васильев Н.Б., Цыбиков Н.Н. Иммунотенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. М., 1989: 320.
16. Bevilacqua M.P., Pober J.S., Majew G.R. et al. Recombinant tumor necrosis factor induced procoagulant activity in cultured human vascular endothelium: characterization and comparison with the actions of interleukin I. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1986; 83, 12: 4533–4537.
17. Dziegielewska K.M., Saunders N.R., Schejter E. et al. Synthesis of plasma proteins in fetal, adult and neoplastic human brain tissue. Dev. Biol. 1986; 115: 93–104.
18. Heinmoller E., Schropp T., Kisker O. et al. Tumor cell-induced platelet aggregation in vitro by human pancreatic cancer cell lines. Scand. J. Gastroenterol. 1995; 30: 1008–1016.
19. Morgan D., Edwards R.L., Rickles F.R. Monocyte procoagulant activity as a peripheral marker of clotting activation in cancer patients. Haemostasis 1988; 18, 1: 55–65.
20. Schafer A.I. The hypercoagulable states. Ann. Intern. Med. 1985; 102: 814–828.
21. Nand S., Fisher S.G., Salgia R., Fisher R. Hemostatic abnormalities in untreated cancer: incidence and correlation with thrombotic and hemorrhagic complication. J. Clin. Oncol. 1987; 5: 1993–2003.
22. Горизонтов П.Д., Бобков Ю.Г. Стресс. БМЭ. М.: Сов. энциклопедия 1986; 24: 309–316.
23. Lee A.J. Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease and family history: the Scottish Heart Health Study. Br. Heart J. 1993; Apr., 69 [4]: 338–342.
24. Fuster V., Gotto A.M., Libby P., McGill. Matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Pathogenesis of coronary disease: the biologic role of risk factors. JACC 1996; 27: 964–76.
25. Burke A.P., Farb A., Malcolm G.T. et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary death who died suddenly. N. Engl. J. Med. 1997; 336: 1276–81.
26. Banner D.W., D'Arcy A., Chene C. et al. The crystal structure of the complex of blood composition factor VIII-th soluble tissue factor. Nature 1996; 380: 41–46.
27. Giesen P.L.A., Rauch U., Bohrmann B. et al. Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis. PNAS USA 1999; 96: 2311–15.
28. Badimon J.J., Lettino M., Toschi V. et al. Local inhibition of tissue factor reduces the thrombogenicity of disrupted human atherosclerotic plaques: Effects of TFPI on plaque thrombogenicity under flow condition. Circulation 1999; 14: 1780–87.
29. Dangas G., Badimon J.J., Smith D.A. et al. Pravastatin therapy in hyperlipidemia: effects on thrombus formation and the systemic hemostasis profile. JACC 1999; 33 (5): 1294–304.
30. Hirsh P.D., Hillis L.D., Campbell W.B. et al. Release of prostaglandins and thromboxane into the coronary circulation in patients with ischemic heart disease. NEJM 1981; 304: 685–91.
31. Mehta J., Mehta P., Feldman R., Horaiek Ch. Thromboxane release in coronary artery disease. Spontaneous versus pacing induced angina. Am. er. Heart J. 1984; 107: 286–92.
32. Lechi C. Increased platelet aggregation and intracellular calcium in hypertensive patients: effect of cyclooxygenase blockade. J. Human Hypertens 1989; 7: 160–161.
33. Keskin A., Tombuloglu M., Buyukkececi F. Fibrinolytic activity and platelet release reaction in essential hypertension. Jpn. Heart. J. 1994; 35 [6]: 757–63.
34. Boneu B., Abbal M., Plante J., Bierme R. Factor VIII complex and endothelial damage. Lancet 1975; 1: 1430.

35. Vaziri N.D., Smith D.H., Winer R.L. et al. Coagulation and inhibitory and fibrinolytic proteins in essential hypertension. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1993; Aug., 4: 2: 222–8.
36. Verhaar M.C., Beutler J.J., Gaillard C.F. et al. Progressive vascular damage in hypertension is associated with increased levels of circulating P-selectin. *J. Hypertens* 1998; Jan., 16, 1: 45–50.
37. Lip G., Blann A.D., Zarifis J. et al. Soluble adhesion molecule P-selectin and endothelial dysfunction in essential hypertension: implications for atherogenesis. A preliminary report. *J. Hypertens* 1995; 13: 1674–1678.
38. Woodward M. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: The Third Glasgow Monica Survey II. Relationships to cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *British J. Haematology* 1997; 97: 785–97.
39. Thompson S.G. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 635–41.
40. Bavenholm P., de Faire U., Landou C. et al. Progression of coronary artery disease in young male post-infarction patients is linked to disturbances of carbohydrate and lipoprotein metabolism and to impaired fibrinolytic function. *Eur. Heart J.* 1998; Mar., 19, 3: 402–10.
41. Vaughan D.E., Rouleau J-L., Pfeffer M.A. Role of fibrinolytic system in preventing myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 1995; 16: 31–36.
42. Wersch J.W., Rompelberg-Lahaye J., Lusterhans F.A. Plasma concentration of coagulation and fibrinolysis factors and platelet function in hypertension. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1991; Jun., 29, 6: 375–9.
43. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В., Вильчинская М.Ю. и др. Метаболические аспекты развития гипертрофии миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью. *Кардиология* 1995; 35, 12: 27–30.
44. Маланов В.А., Морозов А.Б. Современные методы профилактики и лечения тромбоэмболической болезни у онкохирургических больных. Под ред. Ю.А. Винника, А.А. Хижняка. Методические рекомендации. Харьков: ХМАПО, ХОКОД, 2001. 27 с.

ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ В ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ІЗ СУПУТНЬОЮ СЕРЦЕВО-СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Ю.О. Винник, Ю.В. Волос, Ю.В. Шматко, О.І. Шушляпін

Систематизовані матеріали про стан системи гемостазу в онкологічних хворих із супутніми захворюваннями серцево-судинної системи. Відомо, що на будь-який стрес система регуляції агрегатного стану крові реагує єдиною універсальною реакцією — підвищенням згортання крові. Однак механізми виникнення гіперкоагуляційного синдрому мають ряд особливостей як при наявності в організмі злоякісного новоутворення, так і при різних формах серцево-судинних захворювань. Наведені дані дозволяють віднести хворих зазначеного контингенту до групи високого ризику розвитку тромботичних ускладнень (ТЕ). Обґрунтовано доцільність диференційованої корекції синдрому гіперкоагуляції в онкологічних хворих у залежності від характеру супутньої патології, тривалості і ваги її перебігу, що дозволить розширити показання до спеціального лікування пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку ТЕ.

Ключові слова: онкологічні хворі, серцево-судинні захворювання, система гемостазу, гіперкоагуляційний синдром, тромботичні ускладнення.

PECULIARITIES OF HEMOSTASIS SYSTEM IN ONCOLOGICAL PATIENTS WITH ATTENDANT CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

Yu.A. Vinnik, Yu.V. Volos, Yu.V. Shmatko, O.I. Shushlyapin

The article systemizes the materials on the state of hemostasis system in oncological patients with attendant cardiovascular diseases. It is known that the system of blood aggregation regulation gives a response for any stress with a single universal reaction — an increase hemocoagulation. Nevertheless, the mechanisms of hypercoagulation syndrome have some peculiarities either at presence in the organism of malignant neoplasma or at various forms of cardiovascular diseases. The given data allow to classify the mentioned patients to the group with high risk of the development of platelet complications (PC). The purposefulness of the differentiated correction of hypercoagulation syndrome in oncological patients has been grounded depending on the character of attendant pathology, duration and severity of its course, that will allow to extend the indications for the special treatment of the patients with the increased risk of the development of PC.

Key words: oncological patients, cardiovascular diseases, hemostasis system, hypercoagulation syndrome, platelet complications.

Поступила 01.03.02

ТЕРАПІЯ

ВЛИЯНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ
И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА
НА УРОВЕНЬ ЛИПОПРОТЕИДА (а)
У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В.А. Чернышов

Институт терапии АМН Украины, г. Харьков

Изучена роль отягощенной по ишемической болезни сердца наследственности и таких метаболических факторов риска, как дислиппротеидемия, ожирение и нарушение толерантности к глюкозе в детерминации сывороточного уровня липопротеида (а) у больных ишемической болезнью сердца. Показано, что на уровень липопротеида (а) у больных коронарным атеросклерозом влияют повышение содержания общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, отягощенная в отношении ишемической болезни сердца наследственность по линии матери и нарушение толерантности к глюкозе у пациентов без ожирения.

Ключевые слова: дислиппротеидемия, ожирение, толерантность к глюкозе.

Более четверти века известно о наличии в крови пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) определенных липопротеидов (ЛП) низкой плотности (ЛПНП), которые называются ЛП(а) [1]. Особенностью, отличающей частицу ЛП(а) от ЛП всех других классов, является то, что в ее состав входит молекула апо-белка (а), которая соединена ковалентной дисульфидной связью с молекулой аполипопротеида В-100 [2]. Вследствие структурной гомологии с молекулой плазминогена ЛП(а) вовлечен не только в патогенез атеросклероза, но и в процессы тромбогенеза [1].

Можно считать установленной на основании эпидемиологических исследований связь повышенной концентрации ЛП(а) с развитием атеросклероза, поражением коронарных сосудов, инфарктом миокарда [3, 4]. Высказывается мнение о том, что 20–30 мг/дл является предельной концентрацией ЛП(а) для здорового человека, превышение этого уровня рассматривается как патология [5]. Выявлена семейная предрасположенность к повышенному содержанию ЛП(а), близость концентраций этого ЛП у детей и родителей [6, 7].

Раннему развитию ИБС может способствовать комбинация нескольких факторов риска, в том числе наследственных и метаболических [4, 8]. Сведения об их влиянии на уровень ЛП(а) при ИБС носят противоречивый характер [9, 10] и нуждаются в дальнейшем изучении.

Целью работы явилось выяснение роли отягощенной по ИБС наследственности и метаболических факторов риска, таких как дислиппротеидемия (ДЛП), ожирение (ОЖ) и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) в детерминации сывороточного уровня ЛП(а) у больных ИБС.

Материал и методы. Обследовано 30 мужчин в возрасте от 20 до 63 лет, средний возраст (40,3±2,9) года, клиническим проявлением ИБС у которых была стабильная стенокардия напряжения I–III функциональных классов (ФК). Анамнез заболевания у всех обследованных отличался ранним началом ИБС (в возрасте от 19 до 44 лет). 17 (56,7 %) больных страдали гипертонической болезнью с продолжительностью заболевания от 5 до 11 лет, (6,6±1,1) года; 15 (50 %) больных в анамнезе перенесли инфаркт миокарда с давностью постинфарктного кардиосклероза не менее 3 лет до проводимого исследования. Пациенты с застойной сердечной недостаточностью, гипо- и гипертиреозом, сахарным диабетом в исследовании не включались. В течение 1,5–2,0 мес до исследования больные не соблюдали диету и не принимали гиполипидемических средств.

У всех обследованных собран клиничко-генеалогический анамнез, включавший сведения об инфаркте миокарда, мозговом инсульте или внезапной коронарной смерти в возраст-

те до 55 лет у родственников (I степени родства). Всем больным выполнены антропометрические измерения: определение роста, массы тела, окружности талии. Индекс массы тела (индекс Кетле) рассчитывали как отношение массы тела в кг к росту (m^2). Нормальным значением индекса считали 20,0–24,9 кг/ m^2 . При индексе 25,0–29,9 кг/ m^2 констатировали ОЖ I ст., при индексе 30–40 кг/ m^2 — ОЖ II ст. У всех лиц, включенных в исследование, определяли содержание глюкозы в капиллярной крови натощак и через 120 мин после приема внутрь 75,0 г глюкозы. НТГ диагностировали по уровню глюкозы 7,8–11,1 ммоль/л через 120 мин после нагрузки глюкозой.

Содержание общего холестерина (ОХС), общих триглицеридов (ОТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в сыворотке крови определяли ферментативным методом на автоанализаторе; содержание ХС ЛПНП — по формуле W. T. Friedewald [11]: $ХСЛПНП = ОХС - (ХСЛПВП + ОТГ/5)$. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле А.Н. Климова [3]: $КА = (ОХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$. Фенотипирование ДЛП осуществляли по D.S. Fredrickson [12]. Критериями нормальных показателей липидного обмена для больных ИБС считали ОХС < 200 мг/дл, ОТГ < 200 мг/дл, ХС ЛПВП > 40 мг/дл, КА = 3–4 ед, 100 мг/дл < ХС ЛПНП < 120 мг/дл.

Концентрацию ЛП(а) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител барана против ЛП(а) человека [13]. Уровень фибриногена в сыворотке крови пациентов определяли функциональным фотометрическим методом [14].

По фенотипу ДЛП больные распределены следующим образом: нормолипидемия — 8, Па тип — 9, гипоальфахолестеринемия (ГАХС) — 6 и сочетание Па типа ДЛП с ГАХС — 7 чел. 22 пациента имели отягощенный по ИБС наследственный анамнез, из них 6 — по линии отца, 9 — по линии матери, 7 — по линии обоих родителей. ОЖ I и II ст. выявлено у равного количества больных — по 10 чел. соответственно. НТГ сочеталось с ОЖ I ст. у 7 больных, с ОЖ II ст. — у 6. Среди больных без ОЖ (10 чел.) НТГ выявлено у 5.

Контрольную группу составили 20 здоровых субъектов, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту.

Полученные данные обработаны с помощью методов вариационной статистики и корреляционного анализа. Достоверность различий определяли по критерию t Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. У больных ИБС обнаружено достоверное превышение уровня ЛП(а) в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой: (53 ± 9) против ($24,5 \pm$

$7,0$) мг/дл ($p < 0,05$). Причем у больных ИБС с увеличением концентрации ЛП(а) в крови повышались уровни ОХС и ХС ЛПНП — (237 ± 11) и (161 ± 19) мг/дл соответственно, а уровень ЛП(а) коррелирует с содержанием в сыворотке крови ОХС ($r = 0,47$; $p < 0,05$) и ХС ЛПНП ($r = 0,56$; $p < 0,01$). У лиц контрольной группы такой зависимости не выявлено. Полученные данные согласуются с результатами исследования [15], где достоверная связь между повышенным уровнем ЛП(а) и наличием коронарного атеросклероза зависела от концентрации ХС ЛПНП.

Сывороточный уровень ЛП(а) у больных ИБС с I ФК стенокардии напряжения находился в пределах 31–39 мг/дл; при II ФК стенокардии — в пределах 40–60 мг/дл, а при III ФК — превышал 60 мг/дл. У лиц контрольной группы содержание ЛП(а) в сыворотке крови не превышало 30 мг/дл. По-видимому, при низких концентрациях ЛП(а) не отмечается его связи с атеросклерозом [16]. При уровне ЛП(а) выше 30 мг/дл, как полагают, увеличивается риск развития и степень тяжести коронарного атеросклероза [17], что также подтверждают полученные нами данные.

Известно, что повышенная концентрация ЛП(а), как правило, сочетается с Па и IIб типами ДЛП, для которых характерно повышение ХС ЛПНП [3]. Отдельные авторы [18] отмечают тенденцию к снижению уровня ХС ЛПВП в группе больных с высоким уровнем ЛП(а).

Сывороточный уровень ЛП(а) у обследованных больных с ГАХС (52 ± 9) мг/дл достоверно ($p < 0,05$) превышал аналогичный показатель у пациентов с Па типом ДЛП, сочетавшимся с ГАХС [(30 ± 6) мг/дл] и пациентов с нормолипидемией [(22 ± 3) мг/дл, $p < 0,01$].

Не выявлено достоверных различий по изучаемому показателю между больными с ГАХС [(52 ± 9) мг/дл] и Па типом ДЛП [(54 ± 5) мг/дл]. Полученные данные указывают на самостоятельное значение ГАХС в повышении сывороточного уровня ЛП(а) у больных ИБС и ДЛП с ранним началом заболевания в анамнезе. Аналогично в исследовании [10] показано, что ЛП(а) и ХС ЛПВП являются значимыми метаболическими маркерами ИБС в молодом возрасте.

Наличие отягощенного семейного анамнеза по ИБС можно рассматривать как фактор повышенного риска развития клинических проявлений коронарного атеросклероза в возрасте до 60 лет [19]. В исследованиях [20, 21] установлено, что у лиц с отягощенным семейным анамнезом по инфаркту миокарда чаще выявляется высокий уровень ЛП(а). Вероятно, это не случайно, так как уровень ЛП(а) в крови генетически детерминирован и характеризуется высокой степенью наследуемости [8].

У обследованных пациентов без отягощенного по ИБС наследственного анамнеза средний уровень ЛП(а) [(34±2) мг/дл] был достоверно ($p < 0,05$) ниже аналогичного показателя [(42±3) мг/дл] больных с отягощенной по ИБС наследственностью. Причем в группе лиц с отягощенным анамнезом по линии матери уровень ЛП(а) в сыворотке крови [(56±5) мг/дл] был достоверно ($p < 0,01$) выше в сравнении с таковым больных, имевших отягощенный анамнез по отцу [(37±3) мг/дл] и по линии обоих родителей [(34±2) мг/дл, $p < 0,001$]. Полученные данные позволяют предположить, что отягощенная в отношении ИБС наследственность по линии матери определяет достоверно более высокий уровень ЛП(а) в сыворотке крови. По-видимому, это связано с выраженным полиморфизмом апо(а), входящего в состав частицы ЛП(а). Наличие шести изоформ апо(а) впервые описано в работе [22]. Показано, что комбинация разных изоформ дает различные фенотипы. Вероятно, вклад отягощенной в отношении ИБС наследственности по линии матери в детерминацию более высокого уровня ЛП(а) в сыворотке крови обследованных больных-мужчин связан с тем, что родственники пробандов по линии матери обладают большей долей общих генов (изоаллелей), кодирующих изоформы апо(а), как родственники реже поражаемого пола (концепция [23]). Оценить уровень ЛП(а) в группе лиц с отягощенной наследственностью по линии обоих родителей не представлялось возможным ввиду малой выборки.

У лиц с ОЖ и нормальным весом достоверных различий в уровнях ЛП(а) не выявлено [(42±4) против (44±7) мг/дл; $p > 0,05$]. У пациентов с НТГ прослеживалась тенденция к повышению сывороточной концентрации ЛП(а) — (51±8) мг/дл в сравнении с (41±6) мг/дл у больных без НТГ. Причем у больных с нормальным весом, имевших НТГ, сывороточный уровень ЛП(а) (71±12) мг/дл достоверно ($p < 0,01$) превышал таковой у пациентов с нормальным весом без НТГ — (36±4) мг/дл.

Как известно, НТГ является косвенным признаком инсулинорезистентности и наблюдаемой при ней компенсаторной гиперинсулинемии. По-видимому, более высокий уровень ЛП(а) в крови при НТГ может опосредоваться через повышенный синтез ингибитора активатора плазминогена (ИАП-1) сосудистым эндотелием. Как известно, уровни ИАП-1 в плазме тесно коррелируют с содержанием в ней инсулина. Последний непосредственно стимулирует секрецию ИАП-1 клетками печени и эндотелием артерий [24]. Поскольку входящий в состав ЛП(а) апопротеин (а) имеет очень высокую структурную гомологию с плазминогеном, можно предположить тесную прямую

взаимосвязь между содержанием в крови ЛП(а) и ИАП-1, тем более что, помимо непосредственного влияния на активацию плазминогена, ЛП(а) подавляет фибринолиз, повышая синтез ИАП-1 эндотелием [25]. Отсюда следует, что при НТГ как проявлении инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии существуют условия для повышения содержания в крови ЛП(а) через стимуляцию синтеза ИАП-1 инсулином, что подтверждается наличием у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом повышенных концентраций в плазме крови аполипопротеина (а) [1].

Не выявлено зависимости сывороточной концентрации ЛП(а) от степени ОЖ, а также сочетанного влияния на этот показатель ОЖ и НТГ. Не получено достоверных различий по уровню фибриногена у пациентов с наследственными и метаболическими факторами риска, что объясняет индивидуальные различия в уровне фибриногена.

Отсутствие единого стандартизованного метода определения уровня фибриногена в крови, индивидуальная вариабельность этого показателя и недостаток убедительных доказательств того, что снижение уровня фибриногена действительно уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, не позволяют пока рекомендовать повсеместное выявление и коррекцию гиперфибриногенемии как фактора риска развития ИБС [26]. Работы в этом направлении следует продолжить.

Выводы

1. У пациентов с ИБС уровень липопротеидов (а) коррелирует с содержанием в сыворотке крови общего холестерина ($r = 0,47$; $p < 0,05$) и холестерина липопротеидов низкой плотности ($r = 0,56$; $p < 0,01$).

2. Гипоальфахолестеринемия имеет самостоятельное значение в повышении сывороточного уровня липопротеидов (а) у больных ишемической болезнью сердца с дислиппротеидемией.

3. Отягощенная в отношении ишемической болезни сердца наследственность по линии матери определяет достоверно более высокий уровень липопротеидов (а) в сыворотке крови.

4. Нарушение толерантности к глюкозе у больных ишемической болезнью сердца без ожирения способствует повышению концентрации липопротеидов (а). Не выявлено зависимости сывороточной концентрации липопротеидов (а) от степени ожирения, а также сочетанного влияния на этот показатель ожирения и нарушения толерантности к глюкозе.

5. Не выявлено достоверных различий по уровню фибриногена у пациентов с наследственными и метаболическими факторами риска.

Список литературы

1. *Титов В.Н.* Аполипопротеин (а) — маркер активности атеросклеротического процесса. Тер. архив 1993; 12: 79–82.
2. *Ежов М.В., Афанасьева О.И., Беневоленская Г.Ф. и др.* Липопротеид (а) как биохимический маркер коронарного атеросклероза. Тер. архив 1997; 9: 31–34.
3. *Климов А.Н., Никульчева Н.Г.* Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: Руководство для врачей. СПб.: Питер, 1999. 504 с.
4. *Доборджинидзе Л.М., Нечаев А.С., Грацианский Н.А.* Метаболические факторы риска у женщин с преждевременной ишемической болезнью сердца. Кардиология 1999; 9: 31–40.
5. *Bostom A.G., Cupples L.A., Jenner J.L. et al.* Elevated plasma lipoprotein (a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. JAMA 1996; 276: 544–548.
6. *Grech E.D., Ramsdale D.R., Bray C.L. et al.* Family history as an independent risk factor of coronary heart disease. Eur. Heart J. 1992; 13: 1311–1315.
7. *Mukherjee M., Dastur D.K.* Atherogenic markers in the offspring vis-a-vis family history of coronary heart disease. Int. J. Cardiol. 1994; 44: 65–71.
8. *Ежов М.В., Афанасьева О.И., Беневоленская Г.Ф. и др.* Связи фенотипа аполипопротеина (а) с наличием ишемической болезни сердца у мужчин молодого возраста. Кардиология 1999; 4: 12–15.
9. *Genest J.J., Martin-Munley S.S., McNamara J.R. et al.* Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. Circulation 1992; 85: 2025–2033.
10. *Weber M., McNicoll S., Marcil M. et al.* Metabolic factors clustering lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, lipoprotein (a) and apolipoprotein E phenotypes in premature coronary artery disease in French Canadians. Can. J. Cardiol. 1997; 13: 253–260.
11. *Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S.* Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin. Chem. 1972; 18: 499–502.
12. *Fredrickson D.S., Lee R.S.* A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. Circulation 1965; 31, 3: 321–327.
13. *Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф. и др.* Иммуноферментный метод определения липопротеида (а). Бюл. эксперим. биол. 1995; 4: 398–401.
14. *Becker U., Bartl K., Wahlefeld A.W.* A functional photometric assay for plasma fibrinogen. Thrombosis Res. 1984; 35: 475–484.
15. *Armstrong V.W., Cremer P., Eberle E. et al.* The association between serum Lp (a) concentration and angiographically assessed coronary atherosclerosis. Dependence on serum LDL levels. Atherosclerosis 1986; 62: 259–267.
16. *Олофинская И.Е., Адамова И.Ю., Сусеков А.В. и др.* Корреляция уровня липопротеида (а) в сыворотке крови со степенью коронарного атеросклероза. Тер. архив 1992; 7: 100–103.
17. *Maher V.M.G., Brown B.G.* Lipoprotein (a) and coronary heart disease. Curr. Opinion Lipidol. 1995; 6: 229–235.
18. *Ежов М.В., Лякишев А.А., Матчин Ю.Г. и др.* Связь высокого уровня липопротеида (а) с тяжелым коронарным атеросклерозом у больных ишемической болезнью с нормальной концентрацией холестерина и триглицеридов. Кардиология 1997; 11: 18–22.
19. *Eaton C.B., Bostom A.G., Yaner L. et al.* Family history and premature coronary heart disease. J. Am. Board. Fam. Pract. 1996; 9: 312–318.
20. *Durrington P.N., Ishola M., Hunt L. et al.* Apolipoproteins (a), AI and B and parental history in men with early onset ischemic heart disease. Lancet 1988; 8594: 1070–1073.
21. *Klausen I.C., Beusiegel U., Menzel H.-J. et al.* Apo(a) phenotypes and Lp(a) concentration in offspring of men with and without myocardial infarction. The EARS Study. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1995; 15: 1001–1008.
22. *Utermann G., Menzel H.J., Kraft H.G. et al.* Lp(a) glycoprotein phenotypes: inheritance and relations to Lp(a)-lipoprotein concentration in plasma. J. Clin. Invest. 1987; 80: 458–465.
23. *Carter C.O.* Inheritance of common congenital malformations. Progress in Medical Genetics. Ed. by A.G. Steinberg, A.G. Bearn. N.Y., Green and Stratton. 1965; 4. 59 p.
24. *Nordt T.K., Sawa H., Fujii S.* Induction of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) by proinsulin and insulin in vivo. Circulation 1995; 91: 764–770.
25. *Etington O.R., Hajjar D.R., Hajjar K.A. et al.* Lipoprotein (a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells. A potential mechanisms in thrombogenesis. J. Biol. Chem. 1991; 266: 2459–2465.
26. *Харджан К.Дж.* Новые факторы риска развития ишемической болезни сердца: гипертрофия левого желудочка, повышение в крови уровня гомоцистеина, липопротеина (а), триглицеридов или фибриногена, окислительный стресс. Междунар. журн. мед. практик. 2001; 4: 45–55.

ВПЛИВ СПАДКОВОСТІ І МЕТАБОЛІЧНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ НА РІВЕНЬ ЛІПОПРОТЕЇДУ (а) У ХВОРИХ НА ШЕМИЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ**В.А.Чернишов**

Вивчено роль обтяженої на ішемічну хворобу серця спадковості і таких метаболічних факторів ризику як дисліпопротеїдемія, ожиріння і порушення толерантності до глюкози в детермінації рівня ліпопротеїду (а) в сироватці крові хворих. Встановлено, що на рівень показника у хворих з коронарним атеросклерозом впливає підвищення вмісту загального холестерину і холестерину ліпопротеїдів

низької щільності, зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності, обтяжена у відношенні ішемічної хвороби серця спадковість по лінії матері й порушення толерантності до глюкози у пацієнтів без ожиріння.

Ключові слова: дисліпопротеїдемія, ожиріння, толерантність до глюкози.

INFLUENCE OF HEREDITY AND METABOLIC RISK FACTORS ON LIPOPROTEIN (a) LEVEL IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

V.A. Chernyshov

The influence of family history of ischemic heart disease and such metabolic risk factors as dyslipoproteidemia, obesity and glucose tolerance abnormality on serum lipoprotein (a) level in patients with ischemic heart disease was studied. An increase in total cholesterol concentration and in low density lipoprotein cholesterol, mother's coronary family history and glucose tolerance abnormality in patients without obesity are shown to influence on lipoprotein (a) level in coronary atherosclerosis.

Key words: *dyslipoproteidemia, obesity, glucose tolerance.*

Поступила 12.06.02

ВЛИЯНИЕ ПЕРОРАЛЬНОЙ НАГРУЗКИ НАТРИЕМ НА СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

А.Б. Львова

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Обследовано 60 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ): натрийнезависимой (ННАГ) и натрийзависимой (НЗАГ). Сравнительный анализ динамики показателей амбулаторного суточного мониторирования артериального давления (АД) на фоне солевой нагрузки в обеих группах выявил достоверные различия в некоторых показателях. Солевая нагрузка существенно влияла на суточный ритм АД главным образом за счет повышения диастолического АД в ночной период, а также увеличивала нагрузку давлением и вариабельность АД у больных с НЗАГ, в то время как у пациентов с ННАГ перегрузка натрием не приводила к значительным изменениям показателей суточного профиля АД.

Ключевые слова: *солевая нагрузка, натрийзависимая артериальная гипертензия, суточное мониторирование.*

В настоящее время метод суточного мониторирования артериального давления (АД) является одним из наиболее важных и перспективных при проведении фундаментальных и клинических исследований в кардиологии, особенно в области диагностики артериальных гипертензий. Широкое внедрение этого метода в практику позволило более детально изучать механизмы, регулирующие уровень АД в норме, а также при различных формах артериальной гипертензии [1]. В частности с внедрением в клиническую практику данного метода стала возможной диагностика так называемой натрийзависимой артериальной гипертензии, клинические и гемодинамические особенности которой остаются недостаточно изученными.

В зарубежной периодической литературе имеется немало публикаций о различном влиянии избыточной солевой диеты на гемодинамические и нейрогуморальные показате-

ли у так называемых натрийзависимых и натрийрезистентных лиц. Для диагностики солевосприимчивости и связанной с нею натрийзависимой артериальной гипертензии используется несколько методик, основанных на разнице показателей суточного мониторирования АД на фоне низко- и высокосолевой диеты. В данной работе использован метод пероральной солевой нагрузки [2].

Целью исследования явилось определение влияния острой нагрузки натрием на суточный профиль АД у лиц с мягкой и умеренной эссенциальной артериальной гипертензией (АГ), а также сравнительный анализ показателей амбулаторного суточного мониторирования АД у лиц с натрийнезависимой и натрийзависимой АГ.

Материал и методы. Обследовано 60 больных с мягкой и умеренной (согласно классификации ВОЗ) эссенциальной АГ в возрасте от 32 до 75 лет, средний возраст ($52,9 \pm 3,4$) лет, сре-

ди них 35 мужчин и 25 женщин. Эссенциальную АГ диагностировали методом исключения вторичных форм на основании данных анамнеза, клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Контрольную группу составили 20 чел. без клинических признаков АГ, из них 9 мужчин и 11 женщин, средний возраст которых $(45,5 \pm 4,7)$ лет.

До начала исследования всем пациентам предлагали низкосолевою диету в течение 7 дней (30 ммоль/сут поваренной соли), отменяли все антигипертензивные препараты, проводили общеклиническое обследование, электрокардиографическую и эхокардиоскопическую диагностику. Порог вкусовой чувствительности к соли изучали по модифицированной методике R. Henkin [3], которая сводится к последовательной дегустации растворов хлорида натрия различной концентрации (от 0,0025 до 5,12 %). За порог вкусовой чувствительности к соли принимали наименьшую концентрацию, при которой пациент ощущал вкус соли. При значении 0,08 % и ниже его расценивали как низкий, при 0,16 % — как средний, при 0,32 % и выше — как высокий [4].

Индивидуальный профиль АД исследовали методом амбулаторного суточного мониторирования с использованием аппаратов «Cardio Tens» и АВРМ-2 (фирма Meditech, Венгрия) через каждые 15 мин днем и через 30 мин ночью при низкосолевой диете и острой пероральной солевой нагрузке (100 мг/кг массы тела 20 % раствора хлорида натрия). Определяли и анализировали следующие показатели: среднее систолическое и диастолическое АД за сутки ($САД_{ср}$ и $ДАД_{ср}$); среднее систолическое и среднее диастолическое АД в период сна и бодрствования ($САД_{ср,дн}$ и $САД_{ср,н}$, $ДАД_{ср,дн}$ и $ДАД_{ср,н}$); вариабельность $САД$ и $ДАД$ за сутки в дневной и ночной периоды (стандартное отклонение, %); «нагрузку давлением» (на основании индекса времени — ВИ, %, и индекса площади — ИП); суточный индекс (процент снижения АД в ночной период — СИ), частоту сердечных сокращений (ЧСС). На основании данных мониторирования больные с эссенциальной АГ были разделены на две клинические группы: с натрийнезависимой и натрийзависимой АГ. Натрийзависимую диагностировали в случае повышения АД на 20 % от исходных цифр при сопоставлении результатов мониторирования на фоне бессолевой диеты и солевой нагрузки.

Полученные данные статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. Группу больных с натрийнезависимой АГ составил 31 чел., из них 23 мужчины и 8 женщин (74,2 и 25,8 % соответственно), группу с натрийзависимой — 29 чел., 17 женщин и 12 мужчин (58,6 и 41,4 % соответственно).

Порог вкусовой чувствительности к соли оказался повышенным у большинства пациентов обеих групп, при этом он был существенно выше у лиц с натрийзависимой АГ. У пациентов этой группы низкий порог вкусовой чувствительности не встречался совсем, средний — только у 2 больных, в остальных случаях он составил 0,64 % и выше, в то время как у пациентов с натрийнезависимой АГ высокий и низкий порог вкусовой чувствительности встречался приблизительно с одинаковой частотой. Среди лиц контрольной группы одинаково часто встречались и высокий, и средний, и низкий (табл. 1). Полученные результаты позволяют предположить, что снижение вкусовой чувствительности к соли может являться одним из патогенетических факторов или пусковых механизмов в развитии натрийзависимой АГ. В свою очередь, чувствительность к соли может быть детерминирована генетически. Это предположение согласуется с результатами исследований [5–7].

Таблица 1. Порог вкусовой чувствительности к поваренной соли у больных с артериальной гипертензией (АГ)

Группа	n	Порог вкусовой чувствительности, %		
		низкий	средний	высокий
Контроль	20	30	40	20
С натрийнезависимой АГ	31	9,1	40,9	50
С натрийзависимой АГ	29	0	6,8	93,2

При проведении мониторирования АД на фоне низкосолевой диеты выявлена достоверная разница в показателях: диастолическое АД ($ДАД_{ср}$, $ДАД_{ср,дн}$, $ДАД_{ср,н}$), показатели нагрузки давлением (за исключением ИП $АД_{ср}$ и ИП $ДАД_{ср}$) оказались ниже у больных с натрийзависимой АГ ($p < 0,05$). Вариабельность АД за сутки и ЧСС в двух группах достоверно не отличались. СИ у лиц с натрийзависимой АГ был ниже, однако статистической достоверности не получено (табл. 2). На основании полученных данных можно сделать предположение, что снижение диастолического АД на фоне низкосолевой диеты может косвенно свидетельствовать о наличии у больного натрийзависимой АГ.

Острая нагрузка натрием повышала как систолическое, так и диастолическое АД в обеих клинических группах, однако достоверная разница по этим показателям получена только у больных с натрийзависимой АГ, $ДАД_{ср,н}$ в различной степени повышалось у подавляю-

Таблиця 2. Показатели суточного мониторования АД у лиц с натрийнезависимой (ННАГ) и натрийзависимой (НЗАГ) артериальной гипертензией на фоне низкосолевой диеты ($M \pm t$)

Показатель	ННАГ (n=31)	НЗАГ (n=29)
САД, мм рт. ст.		
ср.	147,9±5,7	140,7±6,3
ср. дн	151,9±5,3	144,7±5,9
ср. н	134,8±7,1	130,9±7,1
ДАД, мм рт. ст.		
ср.	86,2±4,5	80,2 ± 3,9*
ср. дн	90,3±4,7	82,4 ± 3,8*
ср. н	79,4±4,8	73,4 ± 4,4*
СО, мм рт. ст.		
САД _{ср}	16,9±1,7	15,4±1,5
САД _{дн}	15,7±1,8	14,6±1,4
САД _н	13,7±2,3	11,8±1,7
ДАД _{ср}	13,0±1,4	12,2±1,1
ДАД _{дн}	12,1±1,4	11,5±1,3
ДАД _н	10,1±1,7	10,6±1,6
СИ, %		
АД _{ср}	10,5±2,7	9,7±2,5
САД _{ср}	8,8±2,4	7,6±2,6
ДАД _{ср}	12,1± 3,1	11,7±2,7
ВИ, %		
АД _{ср}	59,7±10,9	38,8±11,6*
САД _{ср}	72,8±8,5	52,3±12,0*
ДАД _{ср}	52,1±11,9	33,2±10,6*
ИП, мм рт. ст.		
АД _{ср}	311,4±77,6	279,1±96,5
САД _{ср}	82,9±36,1	351,2±31,8*
ДАД _{ср}	135,4±38,2	123,7±47,2
ЧСС	70,2±2,3	71,7±2,1

Примечания: 1. СО — стандартное отклонение; СИ — суточный индекс; ВИ — времени; ИП — площади.

2. * $p < 0,05$.

щего числа пациентов этой группы (84,6 %). Солевая нагрузка у больных с натрийзависимой АГ увеличивала нагрузку давлением (по показателям ВИ ДАД_{ср} и ИП ДАД_{ср}) и вариабельность АД (стандартное отклонение САД_{дн} и САД_н), в то время как в группе больных с натрийнезависимой АГ не было получено статистически достоверной разницы ни по одному показателю амбулаторного суточного мониторования АД (табл. 3 и 4; сравнивали показатели на фоне низкосолевой диеты и со-

Таблиця 3. Динамика среднесуточного АД после проведения солевой нагрузки у больных с натрийнезависимой (ННАГ) и натрийзависимой (НЗАГ) артериальной гипертензией ($M \pm t$)

АД	ННАГ (n=31)	НЗАГ (n=29)
Систолическое, мм рт. ст.		
ср.	151,3±6,1	174,8± 8,9*
ср. дн	155,6±6,7	178,7±9,6*
ср. н	136,5±5,2	158,6±9,6*
Диастолическое, мм рт. ст.		
ср.	88,8±3,5	96,3±4,4*
ср. дн	92,4±3,5	98,3±4,3
ср. н	80,6±4,1	92,9±6,5*

* $p < 0,05$.

Таблиця 4. Вариабельность АД и показатели нагрузки давлением у больных с натрийнезависимой (ННАГ) и натрийзависимой (НЗАГ) артериальной гипертензией после проведения солевой нагрузки ($M \pm t$)

Показатель	ННАГ (n=31)	НЗАГ (n=29)
<i>Вариабельность АД</i>		
СО, мм рт. ст.		
САД _{ср}	17,0±1,8	18,4±2,2
САД _{дн}	15,2±1,5	17,6±1,8*
САД _н	14,4±2,1	15,6±3,9
ДАД _{ср}	12,9±1,8	13,7±3,9
ДАД _{дн}	12,2±1,7	12,8±1,7
ДАД _н	9,9±1,4	11,0±1,5*
<i>Нагрузка давлением</i>		
ВИ, %		
АД _{ср}	65,3±9,5	59,8±12,8
САД _{ср}	75,2±7,3	65,0±12,6
ДАД _{ср}	56,2±10,7	48,7±13,8*
ИП, мм рт. ст.		
АД _{ср}	242,2±68,2	265,3±99,8
САД _{ср}	435,5±123,2	521,2±174,3
ДАД _{ср}	175,6±53,7	160,1±55,1*

Примечания: 1. СО — стандартное отклонение. 2. * $p < 0,05$.

левой нагрузки). Существенная разница выявлена при анализе суточного ритма. Суточный индекс на фоне низкосолевой диеты был

несколько ниже у больных с натрийзависимой АГ из-за большего числа пациентов в этой группе, относящихся к non-dippers и night-risers. Солевая нагрузка достоверно снижала СИ у больных с натрийзависимой АГ ($p < 0,05$), а у больных с натрийнезависимой, напротив, повышала (статистически достоверно по показателям СИ САД и СИ АД_{ср}, $p < 0,05$) (табл. 5). Количество больных в группе с натрийзависимой АГ с суточным ритмом night-riser после нагрузки солью увеличилось с 13,8 до 27,6 %. В контрольной группе солевая нагрузка также приводила к увеличению СИ, при этом СИ САД_{ср} повысился до нормы (с $8,6 \pm 2,4$ до $11,4 \pm 2,1$; $p < 0,05$). Так же достоверно в контрольной группе увеличивалась вариабельность АД (СО САД_{ср} с $11,2 \pm 1,2$ до $12,5 \pm 1,2$; СО САД_{дн} с $10,4 \pm 1,1$ до $11,8 \pm 1,4$ и СО ДАД_{дн} с $9,5 \pm 1,3$ до $11,4 \pm 1,4$).

Таблица 5. Суточный ритм (СИ) артериального давления у лиц с натрийнезависимой и натрийзависимой артериальной гипертензией (АГ) до и после солевой нагрузки

Период солевой нагрузки	СИ		
	АД _{ср}	САД	ДАД
<i>Лица с натрийнезависимой АГ</i>			
До	10,7	9,1	12,4
После	13,5	11,9	13,9
<i>Лица с натрийзависимой АГ</i>			
До	10,4	8,5	12,3
После	8,5	7,4	9,7

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют, что существуют особенности влияния солевой нагрузки на суточный профиль АД у больных с натрийза-

висимой АГ. Если рассматривать артериальное давление как результат взаимодействия двух слагаемых — объема циркулирующей крови и периферического сопротивления, то можно предположить, что у названных больных нарушения этого взаимодействия под влиянием солевой нагрузки более значимые и сохраняются более продолжительный период, о чем свидетельствует повышение АД в ночные часы. Возможно, что более существенное повышение ночного диастолического АД у больных с натрийзависимой АГ связано с повышенной чувствительностью сосудов к констрикторным агентам.

Выводы

1. Снижение вкусовой чувствительности к соли, возможно, является одним из пусковых механизмов в патогенезе натрийзависимой артериальной гипертензии и может быть генетически детерминировано.

2. Диета с низким содержанием соли приводит к уменьшению нагрузки давлением и к большему снижению артериального давления у больных с натрийзависимой артериальной гипертензией, при этом диастолическое артериальное давление у пациентов этой группы достоверно ниже, чем у больных с натрийнезависимой артериальной гипертензией.

3. Солевая нагрузка оказывает влияние в первую очередь на суточный профиль артериального давления, в большей степени из-за повышения диастолического артериального давления в ночной период, а также увеличивает нагрузку давлением и вариабельность артериального давления у больных с натрийзависимой артериальной гипертензией.

4. У пациентов с натрийнезависимой артериальной гипертензией нагрузка натрием не приводит к существенным изменениям показателей амбулаторного суточного мониторинга артериального давления.

Список литературы

1. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. М.: Триада-Х, 2000: 227.
2. Волков В.С., Романова Н.П. Уровень артериального давления и реакция сердечно-сосудистой системы на психоэмоциональный стресс у юношей с мягкой артериальной гипертензией в зависимости от порога вкусовой чувствительности к поваренной соли. Кардиол. 1998; 38, 3: 42–45.
3. Henkin R.J., Gill L.P., Bartter F.C. Study in taste thresholds in normal man — patient with adrenal cortical insufficiency, the role of adrenal cortical steroids and of serum sodium concentration. J. Clin. Invest. 1963; 42: 727–735.
4. Turner A.Y., Kogan A.S., Fadeeva T.V. Response of patients with primary hyperaldosteronism to the peroral salt load (PSL). Conifer inform. system. Conifer is trademark of Excerpta Medica Medical Communications. B. V. Amsterdam. 2001. Abstract 1391.
5. Francke S., Hager S., Frognel P., Lennars M. Quantitative association study with five candidate genes for essential hypertension and salt-sensitivity in normotensive subjects. J. Hypertens. 1999; 17 (suppl. 3): S87.
6. Giner V., Poch E., Oriola J., Bragulat E. Angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism and salt-sensitivity in essential hypertension. J. Hypertens. 1999; 17 (suppl. 3): 171.
7. Lopes H., Stojiljkovic M., Zhang D., Egan B. Cardiovascular response to salt in subjects with a family history of hypertension. J. Hypertens. 2002; 20 (suppl. 4): 336.

ВПЛИВ ПЕРОРАЛЬНОГО НАВАНТАЖЕННЯ НАТРІЄМ НА ДОБОВИЙ ПРОФІЛЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ З ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**А.Б. Львова**

Обстежено 60 хворих з м'якою і помірною есенціальною артеріальною гіпертензією (АГ): натрійнезалежною (ННАГ) і натрійзалежною (НЗАГ). Порівняльний аналіз динаміки показників амбулаторного добового моніторингу артеріального тиску (АТ) на тлі сольового навантаження в обох групах виявив вірогідні відмінності в деяких показниках. Сольове навантаження значно впливало на добовий ритм АТ головним чином за рахунок підвищення діастолічного АТ у нічний період, а також збільшувало навантаження тиском і варіабельність АТ у хворих на НЗАГ, у той час як перевантаження натрієм у хворих на ННАГ не приводило до істотних змін показників добового профілю АТ.

Ключові слова: сольове навантаження, натрійзалежна артеріальна гіпертензія, добовий моніторинг артеріального тиску.

INFLUENCE OF PERORAL SALT LOAD ON 24-H BLOOD PRESSURE PROFILE IN PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION**A.B. Lvova**

A total of 60 patients with a mild and moderate essential arterial hypertension (AH) were studied and divided in 2 clinical groups: with salt-sensitive (SS) and non-salt-sensitive (NS) AH. Comparative analysis showed, that some parameters of 24-h monitoring of blood pressure differed significantly in both study. The nocturnal rhythm of blood pressure (BP) was modified greatly with the salt load, mainly as a result of diastolic BP elevation in night hours, and increase of pressure loading and BP variability in patients with SS AH, while the sodium load in patients with SN AH caused no significant changes in 24-h BP profile parameters.

Key words: blood pressure, salt load, salt-sensitive arterial hypertension, twenty-four-hour ambulatory monitoring.

*Поступила 27.11.02***ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ И БИОМЕХАНИКИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ СТАДИЯМИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ****А.В. Бильченко****Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина**

Проведено исследование изменений гемодинамики и биомеханики у больных различными стадиями гипертонической болезни. Показано, что уже на ранних стадиях гипертонической болезни происходит нарушение биомеханики в виде увеличения систолической и диастолической ригидности стенки левого желудочка и аорты, повышения напряжений в миокарде и активных деформаций на фоне снижения диастолической устойчивости левого желудочка.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, гемодинамика, биомеханика, эхокардиография, математическое моделирование.

Гипертоническая болезнь (ГБ) ассоциируется с аномалией одного или нескольких гемодинамических факторов [1]. В результате перегрузки давлением и объемом при ГБ происходят изменения, заключающиеся в формировании гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [2, 3], дилатации и нарушении геометрии и биомеханики левого желудочка [4]. Важное научное и практическое задание — изучение механизмов развития гипертрофии миокарда левого желудочка, поскольку доказано, что ГЛЖ является мощным независимым предиктором неблагоприятных исходов [5, 6]. Нерешенной частью проблемы, несмотря на большое количество работ, остается исследование изменений

биомеханики сердца у больных ГБ из-за нецелесообразности проведения инвазивных исследований. В то же время использование математических моделей позволяет оценивать параметры гемодинамически и биомеханически на основе неинвазивных исследований сердца [7].

Целью работы было изучение гемодинамики и биомеханики у больных различными стадиями ГБ с использованием математической модели сердечно-сосудистой системы.

Материал и методы. Обследовано 227 больных ГБ в возрасте 27–79 лет, средний возраст — (52 ± 12) лет. В соответствии с рекомендациями Комитета экспертов ВОЗ (1999 г.) [8] у 17 больных диагностирована ГБ I стадии,

у 145 — ГБ II стадии и у 65 — III стадии. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

Биомеханические и гемодинамические функции и параметры левого желудочка (ЛЖ) и системы кровообращения определяли на основе программно-реализованной математической модели в виде программного продукта ECHOCHEART, в основу которого положена нелинейная математическая модель биомеханики левого сердца и сосудов большого круга кровообращения в виде нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений в обыкновенных и частных производных с присоединенными начальными и краевыми условиями [7]. Левый желудочек и левое предсердие представлены соответственно толстостенной и тонкостенной гиперупругими биологически активными сферами, аортальный резервуар — тонкостенной нелинейно упругой пассивно деформируемой камерой.

Геометрические параметры левых отделов сердца, а также времена фазовой структуры сердечного цикла измеряли методами двух- и одномерной ЭКГ-синхронизированной эхокардиографии. Измеряли внутренние и наружные размеры левого желудочка в конце диастолы и в конце систолы, а также максимальные диа-

метры отверстия митрального клапана и устья аорты. Показатели фазовой структуры сердечного цикла определяли путем измерения времени траекторий движения створок аортального и митрального клапанов. Определяли следующие параметры: индекс сократимости (ИС); конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический (КДО) объемы левого желудочка (ЛЖ), фракцию изгнания (ФИ) левого желудочка, ударный (УИ) и сердечный (СИ) индексы, давление максимальное систолическое (ДМС) и диастолическое (КДД) в левом желудочке, коэффициент полезного действия ЛЖ (КПД); показатели диастолической (РСД) и систолической (РСС) ригидности миокарда ЛЖ, ригидность артериального русла (РА); максимальные напряжения стенки ЛЖ (НМ), индекс диастолической устойчивости формы ЛЖ (ИДУ), активные деформации максимальные (АДМ), общее периферическое сопротивление (ОПС), импеданс (ИМП).

Результаты и их обсуждение. У больных ГБ наблюдались несколько большие конечно-систолический и конечно-диастолический объемы ЛЖ по сравнению со здоровыми лицами, при этом выявлен более высокий УИ и ФИ в группе здоровых лиц (таблица). В группе больных ГБ III стадии наблюдался больший

Гемодинамические и биомеханические показатели левого желудочка и большого круга кровообращения у больных различными стадиями гипертонической болезни ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые (n=20)	ГБ I стадии (n=17)	ГБ II стадии (n=145)	ГБ III стадии (n=65)
КСО, мл	31±8	33±8	34±12	40±18
КДО, мл	89±19	94±17	91±25	95±28
УИ, мл/м ²	35±11	34±9	30±9	29±8
СИ, мл/мин/м ²	2634±732	2404±758	2104±844	1664±594**
ФИ, %	65±7	66±8	61±8	58±10
КПД, %	64±11	61±16	55±13	52±6**
ИС, мм рт. ст./с	1923±365	1947±302	2088±454	2028±491
ДМС, мм рт. ст.	135±14	183±35*	200±39 [#]	203±42**
КДД, мм рт. ст.	6,54±0,56	7,67±1,75	7,92±2,31	7,76±1,97
ОПС, мм рт. ст. (мл/с)	1,34±0,37	1,81±0,51	2,39±0,76 [#]	2,42±0,71**
ИМП, кПа·с/мл	91±35	124±115	323±350* [#]	320±408**
НМ, мм рт. ст.	80±12	82±11	84±19	84±23
РСД, мм рт. ст.	0,061±0,018	0,079±0,016	0,090±0,029	0,086±0,025
РСС, мм рт. ст.	3,76±0,82	5,03±1,67	5,57±1,29	5,26±0,46
РА, мм рт. ст.	0,35±0,13	0,45±0,10	0,55±0,13* [#]	0,58±0,11**
АДМ	0,20±0,01	0,23±0,01	0,23±0,03	0,25±0,03
ИДУ	0,014±0,001	0,011±0,004	0,011±0,003	0,011±0,009

Примечание. $p < 0,05$; * достоверность различий между группами здоровых лиц и ГБ I стадии; ГБ I стадии и ГБ II стадии; ГБ II стадии и ГБ III стадии; [#] достоверность различий между группами здоровых и больных ГБ II стадии; ** достоверность различий между группами здоровых и больных ГБ III стадии.

конечно-систолический и такой же конечно-диастолический объем ЛЖ, как и у больных ГБ I и II стадий при более низких УИ и ФИ. Поскольку УИ был ниже у больных ГБ III стадии при одинаковой ЧСС, наблюдался достоверно более низкий и СИ. ИС практически не различался у здоровых лиц и больных ГБ различных стадий.

Максимальное систолическое давление в левом желудочке было одинаковым в группах больных ГБ III и II стадий и значительно превосходило таковое в группе больных ГБ I стадии, которое, в свою очередь, было достоверно больше, чем у здоровых лиц.

Конечно-диастолическое давление в ЛЖ также было достоверно большим в группах больных гипертонической болезнью по сравнению со здоровыми. Наибольшим оно было в группе больных ГБ II стадии и несколько превосходило значения в группах больных ГБ I и III стадий.

Коэффициент полезного действия ЛЖ был более низким во всех группах больных ГБ по сравнению со здоровыми. Более низким он был в группах больных с ГБ II и III стадии по сравнению с больными ГБ I стадии и у больных с ГБ III стадии по сравнению с ГБ II стадии.

Периферическое сопротивление, так же как и импеданс, было достоверно выше в группе больных ГБ по сравнению со здоровыми лицами. Оно было достоверно выше в группах больных с ГБ II и III стадий по сравнению с больными ГБ I стадии.

Диастолическая и систолическая ригидность стенки ЛЖ и ригидность стенки аорты были значительно выше у больных ГБ по сравнению со здоровыми лицами. Также они были значительно выше у больных с ГБ II и III стадий по сравнению с больными ГБ I стадии. Ригидность стенки аорты была достоверно выше в группах больных с ГБ II и III стадий по сравнению с больными ГБ I стадии.

Индекс диастолической устойчивости формы ЛЖ был незначительно ниже в группе больных ГБ III стадии по сравнению с больными ГБ I и II стадий при больших величинах напряжения в миокарде левого желудочка. Активные деформации миокарда были также больше в группе больных ГБ III стадии.

Анализ корреляционных взаимоотношений показал, что стадия заболевания достоверно коррелировала с фракцией изгнания ЛЖ ($r=-0,19$; $p<0,05$), ОПСС ($r=+0,23$; $p<0,05$), ригидностью аортального русла ($r=+0,26$; $p<0,05$) и КПД ($r=-0,23$; $p<0,05$).

Таким образом, изменения гемодинамики и биомеханики левого желудочка у больных ГБ характеризуются повышением максимального систолического и диастолического АД в левом желудочке при увеличении перифериче-

ского сопротивления и импеданса. Гемодинамическое представление о гипертензии как о постоянном повышении периферического сосудистого сопротивления, обусловленного изменениями дистальных артерий и артериол, может быть показано у подавляющего числа различных пациентов. Это может приводить как к структурному утолщению сосудистой стенки, так и к функциональной вазоконстрикции [1]. Полагают, что в основе процесса лежит дисфункция эндотелиальных клеток сосудов, приводящая к уменьшению выделения факторов релаксации или увеличению продукции сократительных факторов. Снижение расслабления и повышение сократимости сосудов приводит к значительному увеличению периферического сопротивления сосудов и АД [9].

Кроме того, у больных ГБ III стадии наблюдается снижение насосной функции сердца при более низком коэффициенте полезного действия ЛЖ.

Наблюдается также повышенная систолическая и диастолическая ригидность стенок ЛЖ и ригидность стенки аорты, что подтверждается данными корреляционного анализа. У больных гипертензией происходит повышение ригидности сосудов [1]. Этот факт обусловлен ростом гладкомышечных волокон и накоплением коллагена. Аортальная сократимость увеличивается, а релаксация в ответ на введение ацетилхолина уменьшается [10].

Важно отметить, что уже в начальных стадиях ГБ происходят процессы ремоделирования и нарушения биомеханики ЛЖ, что проявляется ростом напряжений, активных деформаций при снижении диастолической устойчивости формы ЛЖ. То, что ГЛЖ не коррелирует с базальным АД, а у гипертоников с хорошо контролируемым АД на фоне терапии наблюдается больший индекс массы ЛЖ, чем у нормотоников, свидетельствует о наличии негемодинамических факторов, влияющих на ремоделирование левого желудочка [11, 12]. Однако роль повышенного АД в развитии гипертрофии подтверждается тем, что эффективное снижение АД приводит к регрессии ГЛЖ [13, 14].

Следовательно, перспективным направлением дальнейших исследований является изучение нарушений биомеханики у больных с начальными стадиями ГБ, которые в дальнейшем приводят к ремоделированию и развитию гипертрофии ЛЖ, что позволит выработать методы терапии ГБ, предотвращающие развитие данного процесса.

Выводы

1. Происходящие у больных гипертонической болезнью изменения гемодинамики сердца, характеризующиеся повышением периферического сопротивления сосудов и импеданса при увеличении сократительной и отсутст-

вии достоверных изменений насосной функции сердца, приводят к нарушениям его биомеханики, состоящим в повышении систолической, диастолической ригидности стенок левого желудочка и ригидности аорты, увеличении напряжений в миокарде левого желудочка, снижении коэффициента полезного действия и диастолической устойчивости формы левого желудочка.

2. Нарушения биомеханики сердца определяются на начальных стадиях заболевания и возрастают с ростом стадии гипертонической болезни.

3. Изучение нарушений биомеханики левого желудочка на основе неинвазивных методов с применением математического моделирования позволяет выявить ранние признаки ремоделирования левого желудочка.

Список литературы

1. Kaplan N.M. Clinical Hypertension. 7th Edition. 1998. 424 p.
2. Dunn F.G., Pfeffer M.A. Left ventricular hypertrophy in hypertension. N. Engl. J. Med. 1999; 340 (16): 1279–1280.
3. Verdecchia P., de Simone G. The heart in arterial hypertension. G. Ital. Cardiol. 1999; 29 (7): 769–780.
4. Cohn J.N. Structural basis of heart failure: ventricular remodelling and its pharmacological inhibition. Circulation 1995; 91: 2504–2507.
5. Lim P.O., Donnan P.T., MacDonald T.M. Blood pressure determinants of left ventricular wall thickness and mass index in hypertension: comparing office, ambulatory and exercise blood pressures. J. Hum. Hypertens. 2001; 15 (9): 627–633.
6. Sega R., Trocino G., Lanzarotti A. et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). Circulation 2001; 104 (12): 1385–1392.
7. Яблучанский Н.И., Вакуленко И.П., Мартыненко А.В., Шляховер В.Е. Интерпретация в клинической физиологии сердца. Харьков: Изд-во Национ. ун-та внутр. дел, 2001. 168 с.
8. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J. Hypertens. 1999; 17: 151–183.
9. Cain A.E., Khalil R.A. Pathophysiology of essential hypertension: Role of the pump, the vessel and the kidney. Semin. Nephrol. 2002; 22 (1): 3–16.
10. Miao C.Y., Tao X., Gong K. et al. Arterial remodeling in chronic sinoaortic-denervated rats. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2001; 37 (1): 6–15.
11. Дядык А.И., Багрий А.Э., Лебедь И.А., Яровая Н.Ф. Патогенез гипертрофии левого желудочка сердца у больных артериальными гипертониями. Кардиология 1995; 35, 1: 59–63.
12. Schillaci G., Verdecchia P., Reboldi G. et al. Subclinical left ventricular dysfunction in systemic hypertension and the role of 24-hour blood pressure. Am. J. Cardiol. 2000; 86 (5): 509–513.
13. Cuspidi C., Lonati L., Sampieri L. et al. Impact of blood pressure control on prevalence of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive patients. Cardiology 2000; 93 (3): 149–154.
14. Schillaci G., Verdecchia P., Sacchi N. et al. Clinical relevance of office underestimation of usual blood pressure in treated hypertension. Am. J. Hypertens 2000; 3 (5 Pt. 1): 523–528.

ЗМІНИ ГЕМОДИНАМІКИ І БІОМЕХАНІКИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ З РІЗНИМИ СТАДІЯМИ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

А.В. Більченко

Проведено дослідження змін гемодинаміки та біомеханіки у хворих з різними стадіями гіпертонічної хвороби. Показано, що вже на ранніх стадіях гіпертонічної хвороби відбуваються порушення біомеханіки у вигляді збільшення систолічної та діастолічної ригідності стінки лівого шлуночка і аорти, підвищення напружень в міокарді і активних деформацій на тлі зниження діастолічної сталості лівого шлуночка.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, гемодинаміка, біомеханіка, ехокардіографія, математичне моделювання.

CHANGES OF HAEMODYNAMICS AND BIOMECHANICS IN HYPERTENSIVE PATIENTS AT VARIOUS STAGES OF DISEAS

A.V. Bilchenko

The aim of the study was to evaluate changes of haemodynamics and biomechanics of left in hypertensive patients. The data obtained in this study shown changes of biomechanics: increase of systolic and diastolic rigidity of LV, rigidity of aorta, myocardial stiffness in hypertensive patients at the early stages of disease.

Key words: hypertension, haemodynamics, biomechanics, echocardiography, mathematical simulation.

Поступила 18.03.02

СТАН МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ТЛІ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ

Л.П. Мартинюк

Тернопільська державна медична академія

Оцінено стан фосфорно-кальцієвого обміну і мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у хворих з хронічною нирковою недостатністю на тлі діабетичної нефропатії (ДН). Встановлено зниження МЩКТ у 67,7 % хворих на ДН. У 25,5 % хворих діагностовано остеопороз. Виявлено порушення фосфорно-кальцієвого обміну, які проявлялись гіпокальціємією, гіперфосфатемією, гіпокальціурією і гіпофосфатурією та корелювали з порушенням функції нирок. Порушення кісткового метаболізму частіше виявляли у хворих на цукровий діабет 1-го типу. Встановлено, що розвиток вторинного остеопорозу у хворих на ДН залежить від типу цукрового діабету, тривалості захворювання, ступеня порушення функції нирок, маси тіла пацієнта і не залежить від віку і статі. Двохфотонна рентгенівська денситометрія є важливим сучасним неінвазивним методом діагностики вторинного остеопорозу у хворих на ДН.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична нефропатія, мінеральна щільність кісткової тканини, остеопенія, остеопороз.

Проблема цукрового діабету (ЦД) є однією з найактуальніших в сучасній медицині, оскільки спостерігається неухильне збільшення кількості хворих з означеною патологією. Значна поширеність захворювання, а також розвиток тяжких і незворотних ускладнень дозволяють віднести ЦД до хвороб, які мають велике медико-соціальне значення [1]. Саме ця обставина зумовлює увагу дослідників до всебічного вивчення даної патології.

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті в діагностиці, вивченні патогенезу ЦД і впливу захворювання на різні органи і системи організму, багато аспектів розвитку кісткових змін при ЦД залишаються недостатньо освітленими. Характерним ускладненням ЦД є зміни кісткової тканини (КТ) від помірно вираженого остеопорозу до остеолізу суглобових поверхонь, внутрішньосуглобових переломів і деформації суглобів, патологічних переломів, які призводять до формування стійкої непрацездатності [2–4]. Проведені дослідження стану КТ у хворих на ЦД торкаються ролі порушень мінеральної щільності кісток у виникненні діабетичних остеоартропатій без урахування функціонального стану нирок [5, 6]. Однак дотепер не існує єдиної думки щодо характеру і частоти патологічних змін у скелеті при ЦД, патогенезі його розвитку. Згідно з даними різних авторів ураження кістково-суглобової системи при даному захворюванні зустрічається від 0,1 до 77,8 % [5, 7]. Найбільш вірогідним поясненням такої значної розбіжності стосовно оцінки частоти кісткових уражень при цій патології є неоднорідність клінічного ма-

теріалу, а також використання малоінформативних методик дослідження кісткової системи. До сьогодні не визначено, як впливають тип ЦД і наявність діабетичної нефропатії на стан фосфорно-кальцієвого обміну і мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ), які фактори сприяють демінералізації скелета у хворих на ЦД.

Метою дослідження було вивчення стану МЩКТ у хворих з ЦД, ускладненим діабетичною нефропатією (ДН) у стадії хронічної ниркової недостатності (ХНН), в залежності від типу ЦД, тривалості захворювання, віку і статі, виявлення і вивчення особливостей порушення фосфорно-кальцієвого обміну.

Матеріал і методи. Обстежено 31 хворого з ДН 5-ї стадії, серед яких було 14 жінок і 17 чоловіків. Вік хворих коливався від 16 до 71 року, середній вік становив (38,75±9,75) років. У 19 хворих ДН виникла на тлі ЦД 1-го типу, у 12 — ЦД 2-го типу. Для порівняння вивчено стан МЩКТ у 40 хворих на ЦД без ДН, серед яких було 20 пацієнтів з 1-м типом ЦД (11 чоловіків і 9 жінок віком від 18 до 58 років), решта — 20 пацієнтів мали ЦД 2-го типу (13 чоловіків і 7 жінок віком від 41 до 66 років). Усім хворим для верифікації діагнозу проведено загальноприйняте клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. Для визначення стадії ДН використовували комплекс клініко-лабораторних обстежень, який включав вивчення величини клубочкової фільтрації за даними кліренсу за ендogenous креатиніном, добової протеїнурії, концентрації сечовини та креатиніну в сироватці крові. З метою вивчен-

ня кісткового метаболізму проведено визначення активності лужної фосфатази в крові, концентрації в сироватці крові кальцію, фосфору, а також їх добової екскреції з сечею, дослідження МЩКТ поперекового відділу хребта (ПВХ). Для визначення МЩКТ у хворих використано метод двоенергетичної рентгенівської кісткової денситометрії. Дослідження проводили за допомогою рентгенівського денситометра (Dual Energy X-Ray Densitometry — DRX фірми Lunar). Кількісно МЩКТ вимірювали в г/см², а також у % від пікової кісткової маси осіб відповідної статі (показник YA, %) і за Т-критерієм у величинах стандартних відхилень (*SD*) від пікової популяційної норми. Діагностику остеопорозу проводили згідно з рекомендаціями експертів ВООЗ, ґрунтуючись на Т-масштабі: у межах норми знаходяться значення МЩКТ, які відрізняються за Т-критерієм менше ніж на 1 *SD*, остеопенією вважається зниження МЩКТ за Т-критерієм < -1 *SD*, але > -2,5 *SD*, при < -2,5 *SD* діагностується остеопороз, а при Т (1,1 *SD* — остеосклероз [8].

Результати та їх обговорення. Результати денситометрії ПВХ у хворих на ЦД 1-го типу без ДН показали, що остеопенія спостерігалася у 55 % хворих, остеопороз лише у 5 %, у решти 40 % пацієнтів МЩКТ знаходилась в межах норми. У хворих на ЦД 2-го типу без ДН значно частіше відмічали остеосклероз — 55 % випадків, у 35 % хворих МЩКТ була нормальною, і лише у 10 % випадків діагностувався остеопенічний синдром, що не перевищує популяційної норми.

У 21 хворого (67,7 %) з ЦД, ускладненим ДН, виявлено зниження МЩКТ ПВХ, причому у 8 (25,8 %) воно відповідало остеопорозу, у 13 (41,49 %) — остеопенії. У 10 (32,3 %) МЩКТ ПВХ була в межах норми. Результати дослідження МЩКТ ПВХ в залежності від типу ЦД наведені в табл. 1.

Як видно з табл. 1, серед хворих з ДН на тлі ЦД 1-го типу переважали пацієнти з демінералізацією кісткової тканини — 79,0 % усіх обстежених, причому у третини хворих втрата кісткової маси відповідала остеопорозу. Нормальний стан МЩКТ виявлено лише у 21,0 % хворих. У той же час серед хворих на ДН на тлі ЦД 2-го типу зменшення МЩКТ виявлено у 50,0 % хворих: остеопенія — у 33,3 %, остеопороз — у 16,7 % випадків. У половини пацієнтів вміст мінералів у КТ не відрізнявся від нормативних показників. Таким чином, остеопенія в цілому зустрічалася частіше у хворих на ДН, яка розвинулась на тлі ЦД 1-го типу. Звертає на себе увагу значне збільшення кількості пацієнтів з остеопенічним синдромом серед хворих на ДН з ЦД як 1-го типу, так і 2-го типу в порівнянні з хворими, у яких не

було ДН, що вказує на те, що залучення в патологічний процес нирок справляє негативний вплив на стан КТ і, очевидно, є домінуючим в патогенезі розвитку вторинного остеопорозу у даного контингенту хворих.

Таблиця 1. Стан МЩКТ у хворих на діабетичну нефропатію

Стан МЩКТ	ЦД 1-го типу		ЦД 2-го типу	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Нормальна МЩКТ	4	21,0	6	50,0
Остеопенія	9	47,4	4	33,3
Остеопороз	6	31,6	2	16,7
Всього	19	100	12	100

Вивчено вплив віку і статі на стан КТ у хворих на ДН (табл. 2).

Як видно з табл. 2, зменшення МЩКТ серед хворих на ДН із ЦД 1-го типу зустрічалася частіше серед хворих чоловічої статі, причому остеопороз вдвічі частіше зустрічався у чоловіків у порівнянні з жінками. Серед хворих на ДН із ЦД 2-го типу дефіцит МЩКТ виявлявся однаково часто серед хворих обох статей. В цілому остеопороз ПВХ у хворих на ДН асоціювався з молодим віком у хворих обох груп. Групи хворих з нормальною МЩКТ і остеопенією достовірно не різнилися між собою за віком. Таким чином, отримані дані свідчать про те, що втрату мінеральної щільності не можна пояснити вікозалежною втратою кісткової маси, яка має місце при первинному остеопорозі і спостерігається переважно у жінок у постменопаузальному і сенильному періоді у хворих обох статей. Демінералізація КТ серед хворих на ДН на тлі ЦД зустрічається значно частіше, ніж у загальній популяції, і не залежить від віку і статі хворих, що дозволяє розглядати ДН як чинник, що сприяє розвитку вторинного остеопорозу. Остеопенічний синдром значно частіше зустрічався у хворих на ДН на тлі ЦД 1-го типу, що узгоджується з даними дослідників, які виявили більшу поширеність демінералізації кісток скелета у хворих на ЦД 1-го типу, не ускладнений ДН [2, 4]. Очевидно, дане явище можна пояснити гіперінсулінізмом, який має місце у випадку ЦД 2-го типу. Як відомо, інсулін має стимулюючий вплив на остеобласти КТ, сприяє синтезу колагену і лужної фосфатази, необхідних для синтезу і мінералізації кісткового матриксу і у випадку ЦД 2-го типу попереджує втрату мінерального компонента кісткою.

Аналіз показників мінералізації КТ у залежності від тривалості хвороби показав, що

Таблиця 2. Характеристика хворих на діабетичну нефропатію з різним станом МЩКТ в залежності від статі, віку, тривалості захворювання і антропометричних показників

Показник	Хворі на ДН із ЦД 1-го типу			Хворі на ДН із ЦД 2-го типу	
	нормальна МЩКТ	остеопенія	остеопороз	нормальна МЩКТ	остеопенія
Кількість хворих	4	9	6	6	6
із них чол.	2	5	4	0	3
жін.	2	4	2	6	3
Середній вік, роки	36,3±4,9	43,5±5,2	32,8±7,5	46,3±2,6	50,6±8,5
Тривалість захворювання, роки	12,7±2,3	13,1±1,6	17,5±2,2*	8,0±2,4	11,3±2,0
Маса тіла, кг	75,6±4,5	70,3±2,7	56,5±2,3*	88,3±2,7	65,0±3,9*
Зріст, см	168,0±2,7	168,1±1,9	159,6±2,8*	167,3±1,7	160,6±2,2
Індекс маси тіла, кг/м ²	26,9±1,7	24,8±1,6	21,9±0,3*	31,7±1,3	24,9±0,9*

* Достовірна відмінність з групою з нормальною МЩКТ.

втрата кісткової маси відбувається однонаправлено із збільшенням тривалості захворювання, проте достовірною відмінність була лише у хворих з остеопоротичним ураженням ПВХ на тлі ЦД 1-го типу.

Серед хворих з остеопорозом на тлі ДН ЦД 1-го типу індекс маси тіла був істотно нижчим за такий у групі з нормальною МЩКТ, що співпадає з даними авторів [3–5], які вказують на часте виявлення зниження маси тіла у хворих на ЦД 1-го типу. У хворих з дефіцитом МЩКТ на тлі ЦД 2-го типу індекс маси тіла був достовірно нижчим, ніж у підгрупі без порушення у стані КТ. У підгрупі з нормальною МЩКТ на тлі ЦД 2-го типу переважали хворі зі збільшеною масою тіла, яка в середньому відповідала I ступеню ожиріння. Таким чином, ожиріння попереджує розвиток остеопорозу, можливо, в результаті посиленого перетворення андрогенів, що містяться в жировій тканині, в естрадіол, який має стимулюючий вплив на активність остеобластів кістки.

Вивчено стан фосфорно-кальцієвого обміну у хворих на ДН з порушенням МЩКТ (табл. 3). Дослідження включали визначення рівня кальцію, фосфору і активності лужної фосфатази в сироватці крові хворих і добову екскрецію кальцію і фосфору з сечею. Як видно з табл. 3, у хворих на ДН зміни показників фосфорно-кальцієвого обміну носили характер гіпокальціємії, гіперфосфатемії, гіпокальціурії, гіпофосфатурії та зростання активності лужної фосфатази. У хворих з дефіцитом МЩКТ порушення фосфорно-кальцієвого обміну були вагомішими, ніж у хворих з нормальною кістковою масою. Виявлено достовірне зростання рівня фосфору в крові, зниження добової екскреції кальцію і фосфору у хворих на ДН із ЦД 1-го типу як з остеопенією, так і з остеопорозом та істотно нижчий рівень

кальцію в сироватці крові у хворих на ДН із ЦД 1-го типу з остеопорозом. Зареєстрована тенденція до підвищення активності лужної фосфатази крові у хворих на ДН із ЦД 1-го типу з остеопорозом, проте зміни показників активності лужної фосфатази в групах хворих з різним станом МЩКТ були статистично недостовірними. Водночас виявлено, що показники фосфорно-кальцієвого обміну залежали від ступеня порушення функції нирок. Виявлено достовірний позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між концентрацією фосфору і креатиніну в сироватці крові ($r=0,51$, $p<0,05$) і негативний кореляційний зв'язок між концентрацією кальцію і креатиніну крові ($r=-0,28$, $p<0,05$). Отже, порушення стану кальцій-фосфорного обміну у хворих на ДН з патологією кісткової системи на тлі ЦД мають інший характер, ніж у хворих на ЦД без ДН, де відмічена тенденція до гіперкальціємії, гіперфосфатемії, гіперкальціурії та гіперфосфатурії [9], що, очевидно, можна пояснити істотним впливом функціонального стану нирок на мінеральний обмін. Отримані дані дозволяють припустити, що в основі розвитку системного остеопенічного синдрому у хворих на ДН лежать порушення фосфорно-кальцієвого обміну, які виникають внаслідок прогресуючої втрати функцій нирок. Погіршення функції нирок супроводжується ретенцією фосфатів, зменшенням утворення в нирках активних метаболітів вітаміну D, зокрема $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ та $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, що призводить до порушення всмоктування кальцію в кишечнику, гіпокальціємії, активації паращитоподібних залоз, розвитку вторинного гіперпаратиреозу, який сприяє декальцинації скелета і розвитку остеопорозу.

Отримані дані свідчать про значне поширення вторинного остеопорозу у хворих на

Таблиця 3. Функціональний стан нирок, показники фосфорно-кальцієвого обміну у хворих з різним станом МЩКТ

Показник	Контроль-на група	Хворі на ДН із ЦД 1-го типу			Хворі на ДН із ЦД 2-го типу	
		нормальна МЩКТ	остеопенія	остеопороз	нормальна МЩКТ	дефіцит МЩКТ
Сечовина крові, ммоль/л	4,81±0,70	11,6±1,5*	16,2±3,0*	15,8±2,9*	9,8±0,7*	18,1±1,2*
Креатинін крові, ммоль/л	0,08±0,03	0,22±0,04*	0,34±0,09*	0,31±0,08*	0,14±0,03*	0,29±0,04*
Кальцій крові, ммоль/л	2,49±0,11	2,15±0,12	1,97±0,04	1,79±0,11*	2,00±0,27	1,99±0,07
Фосфор крові, ммоль/л	0,97±0,11	1,45±0,09	1,51±0,12*	1,87±0,14*	1,11±0,10	1,21±0,10
Лужна фосфатаза, ммоль/л	1,40±0,28	1,09±0,13	1,08±0,01	1,89±0,27	1,12±0,10	1,45±0,11
Кальцій сечі, ммоль/ (л·24 год)	4,35±1,58	2,95±0,45	2,03±0,39*	1,83±0,27*	2,41±0,51	2,33±0,56
Фосфор сечі, ммоль/ (л·24 год)	27,45±2,12	12,01±1,47*	9,25±1,12*	7,70±1,01*	14,10±1,51*	10,20±1,30*
МЩКТ L ₁₋₄ , г/см ²	1,248±0,02	1,241±0,028	1,023±0,019*	0,874±0,019*	1,246±0,023	1,036±0,023*
УА, L ₁₋₄ , %	101,3±2,4	103,8±2,7	89,5±1,8*	72,30±1,57*	105,0±1,7	85,6±2,6*
T L ₁₋₄ , од.	0,45±0,25	0,38±0,28	-1,09±0,19*	-2,85±0,13*	0,50±0,16	-1,46±0,54*

Достовірна відмінність з контрольною групою.

ДН, яке значно перевищує поширеність остеопорозу в загальній популяції [10]. Демінералізація кісткової тканини у хворих на ДН носить системний характер. Частота остеопенічного синдрому, за даними рентгенівської денситометрії, складає 79 та 50 % серед хворих на ДН із ЦД 1-го і 2-го типу відповідно, що значно більше, ніж у хворих на ЦД без залучення в патологічний процес нирок. Це дозволяє розглядати ДН як чинник розвитку вторинного остеопорозу. Двохенергетична рентгенівська денситометрія є чутливим методом діагностики демінералізації кісткової тканини, який дозволяє виявити системний остеопенічний синдром задовго до клініко-рентгенологічних проявів захворювання. ЦД 1-го типу є фактором ризику розвитку вторинного остеопорозу. Остеопенічні зміни розвиваються в молодому віці, виникають однаково часто у хворих обох статей, асоціюються зі

зниженою та нормальною масою тіла. У хворих на ДН на тлі ЦД 2-го типу вторинний остеопороз розвивається рідше через наявність гіперінсулінізму і переважання хворих з надмірною масою тіла. В основі розвитку вторинного остеопорозу у хворих на ДН лежить порушення кальцій-фосфорного обміну, яке виникає внаслідок порушення функції нирок. Потребують подальшого вивчення механізми розвитку і прогресування остеопенічного синдрому у даного контингенту хворих і методів корекції діабетичних остеопатій.

Висновки

1. У хворих з діабетичною нефропатією спостерігається порушення фосфорно-кальцієвого обміну, яке проявляється гіперфосфатемією, гіпокальціємією, гіпокальціурією, гіпофосфатурією та залежить від функціонального стану нирок.

2. Порушення фосфорно-кальцієвого обміну є однією з патогенетичних ланок розвитку вторинного остеопорозу при діабетичній нефропатії.

3. Метод денситометрії дозволяє виявити початкові зміни кісткової тканини у хворих на діабетичну нефропатію.

4. Вторинний остеопороз розвивається частіше у хворих на діабетичну нефропатію на тлі цукрового діабету 1-го типу.

5. Факторами ризику розвитку вторинного остеопорозу у хворих на діабетичну нефропатію є цукровий діабет 1-го типу, низька маса тіла, тривалий перебіг захворювання.

Список літератури

1. Балаболкин М.И. Эндокринология. М.: Универсум паблишинг, 1998. 582 с.
2. Корж А.А., Бондаренко Н.С. Повреждение костей и суставов у детей. Харьков: Прапор, 1994. 444 с.
3. Олійник В.А., Поворознюк В.В., Терехова Г.М. Вторинний остеопороз при ендокринній патології. Пробл. остеології 1998; 1 (1): 51–58.
4. Arkkila P.E.T., Kantola I.M., Viikari J.S. Limited joint mobility in type 1 diabetic patients: Correlation to other diabetic complications. J. Intern. Med. 1994; 236, 2: 215–223.
5. Cokolic M. Diabetes mellitus and osteoporosis. Diabetologia Croatica 1998; 27, 4: 135–142.
6. Чечурин Р.Е., Марова Е.И., Рожинская Л.Я. и др. Минеральная плотность костной ткани при различных эндокринных заболеваниях. Настоящее и будущее костной патологии. 1997; 1: 128–129.
7. Goliat E., Lipinska A., Marusza W. et al. Bone mineralization in insulin-dependent diabetes mellitus. Pol. Arch. Med. Wewn. 1997; 98, 7: 8–18.
8. Consensus development conference diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Amer. J. Med. 1996; 90: 107–110.
9. Вартанян К.Ф. Патология костной системы при сахарном диабете. Остеопороз и остеопатии 1999; 4: 31–33.
10. Поворознюк В.В., Подрушняк Е.П., Орлова Е.В., Бояндина Е.Н. Остеопороз на Украине. К., 1998: 28.

СОСТОЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Л.П. Мартынюк

Оценено состояние фосфорно-кальциевого обмена и минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у больных с хронической почечной недостаточностью на фоне диабетической нефропатии (ДН). Установлено преобладание снижения МПКТ у 67,7 % больных с ДН. У 25,5 % больных диагностирован остеопороз. Выявлены нарушения фосфорно-кальциевого обмена, которые проявлялись гипокальциемией, гиперфосфатемией, гипокальциурией, гипофосфатурией и коррелировали со степенью снижения функции почек. Нарушения костного метаболизма чаще выявляли у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Развитие вторичного остеопороза у больных с ДН зависит от типа сахарного диабета, продолжительности болезни, степени нарушения функции почек, массы тела пациента и не зависит от возраста и пола. Двухфотонная рентгеновская денситометрия является важным современным неинвазивным методом диагностики вторичного остеопороза у больных с ДН.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, минеральная плотность костной ткани, остеопения, остеопороз.

STATE OF BONE MINERAL DENSITY IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE AND DIABETIC NEPHROPATHY

L.P. Martinyuk

The state of phosphoric-calcic exchange and bone mineral density (BMD) was evaluated in patients with chronic renal failure and diabetic nephropathy (DN). The prevalence of bone demineralization in 67,7 % of patients with DN was established. In 25,5 % of patients it was found osteoporosis. The disturbances of phosphoric-calcic exchange such as hypocalcemia, hyperphosphaturia, hypocalciuria and hypophosphaturia that correlated with renal failure were shown. The disturbances of bone metabolism were more pronounced in patients with type 1 diabetes mellitus. The development of secondary osteoporosis in patients with DN depends on type of diabetes mellitus, duration of the disease, stage of renal failure, patient(s) body weight and doesn't depend on age and gender. Dual Energy X-Ray Densitometry of is an important modern, noninvasive method of early diagnostics of secondary osteoporosis in patients with DN.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, bone mineral density, osteopenia, osteoporosis.

Поступила 12.04.02

ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ И СЕГРЕГАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Г.С. Матвеева

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Проведен генеалогический и сегрегационный анализ язвенной болезни желудка и (или) двенадцатиперстной кишки на основании генеалогической информации о 240 пробандах (79 женщин и 161 мужчина). В 17,9 % случаев язвенная болезнь ассоциирована с хроническим гастритом. Отмечено семейное накопление язвенной болезни, а также других хронических заболеваний органов пищеварения, в частности гастрита. Процент больных родственников выше у пробандов-женщин, чем у пробандов-мужчин. По результатам сегрегационного анализа отвергнута моногенная модель наследования изучаемых заболеваний.
Ключевые слова: генеалогия, сегрегационный анализ, пробанды-женщины, пробанды-мужчины, рекуррентный риск.

Язвенная болезнь (ЯБ) широко распространена [1–3] и занимает ведущее место среди причин инвалидизации в группе болезней органов пищеварения. ЯБ часто ассоциирована с другими заболеваниями органов пищеварения. В последние годы ЯБ перестала быть редким заболеванием в детском возрасте, ее течение приобретает тяжелый характер, часты рецидивы [4].

Эффективная профилактика заболеваний возможна лишь при знании их этиологии. Описано множество этиологических факторов, приводящих к развитию хронических заболеваний органов пищеварения, в том числе ЯБ [1]. С точки зрения генетики все этиологические факторы можно разделить на две группы: наследственные и средовые. Понимание соотношения этих факторов важно для целенаправленной профилактики заболеваний, при наличии генетического компонента — для выявления групп повышенного риска. Ориентиром для выделения групп риска являются генетические характеристики заболеваний (тип наследования, коэффициенты наследуемости, пенетрантность и др.), которые зависят от структуры популяции и в разных популяциях могут иметь разные значения. Начальными этапами генетического анализа является выдвижение и проверка гипотезы о наследственном характере признака и проверка соответствия его наследования простой моногенной модели.

Цель данного исследования — проведение генеалогического и сегрегационного анализа язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) и их ассоциаций с хроническим гастритом в харьковской популяции.

Материал и методы. Сбор материала проводился в Институте общей и неотложной хи-

рургии АМН Украины (г. Харьков) методом единичной регистрации пробанда [5] по специально разработанной анкете. Получена генеалогическая информация о 240 пробандах в возрасте от 15 до 80 лет (79 женщин и 161 мужчина) с ЯБЖ и (или) ЯБДК. Фенотипы пробандов и их родственников оценивали по заключению врачей и при изучении медицинской документации. Анализ фенотипов проводили с учетом пола в группах пробандов и родственников: 1) с ЯБЖ, 2) с ЯБДК, 3) с ЯБЖ и ЯБДК сочетанно, 4) когда признаком является любое из этих заболеваний.

Популяционную частоту признаков рассчитывали как накопленную заболеваемость [6] по данным случайной выборки из популяции населения Харьковской области, насчитывающей 304 человека, по формуле

$$q_g = q_0 + q_n \prod_{i=0}^{i=n-1} (1 - q_i),$$

где $q_0, q_1, q_2, \dots, q_n$ — оценки заболеваемости соответственно в начальном (q_0), 1-м, 2-м, ..., n -м возрастном интервале.

Генеалогический анализ (сопоставление частот больных родственников с популяционной частотой) проведен на 1074 родственниках первой степени родства, 1217 — второй степени родства с использованием критерия Фишера F [7]. Проверку моногенной модели наследования признаков проводили с помощью сегрегационного анализа [8]. Сегрегационные частоты SF и их статистические ошибки s_{SF} вычисляли по формулам Вайнберга

$$SF = \frac{A - N}{T - N} \quad \text{и} \quad s_{SF} = \sqrt{\frac{SF(1 - SF)}{T - N}},$$

где N — количество семей данного типа; T — общее количество детей в семьях данного типа с учетом пробанда; A — количество пораженных детей в семьях данного типа.

Достоверность отличия вычисленных сегрегационных частот от теоретически ожидаемых \overline{SF} оценивали с помощью t критерия Стьюдента [8]

$$t = \frac{|\overline{SF} - SF|}{s_{SF}}$$

где \overline{SF} — теоретически ожидаемое значение для данного типа семей.

Результаты*. Средний возраст женщин, больных ЯБ, составил (45,4±1,8) лет, средний возраст начала заболеваний — (38,5±1,8) лет. Средний возраст больных мужчин — (44,7±1,2) лет, средний возраст манифестации заболеваний — (36,5±1,2) лет. Достоверных различий в возрасте пробандов разного пола и в возрасте манифестации заболеваний не обнаружено. Распределение признаков у пробандов представлено в табл. 1.

приблизительно с одинаковой частотой у женщин (19,0 %) и мужчин (16,8 %). У пробандов-мужчин с ЯБЖ гастрит наблюдается в 1,5 раза чаще, чем у пробандов-женщин ($p > 0,05$). В группе пробандов с ЯБДК гастрит чаще отмечается у женщин (в 1,5 раза), чем у мужчин ($p > 0,05$). Среди пробандов с ЯБЖ и ЯБДК сочетанно гастрит наблюдается с одинаковой частотой у мужчин и у женщин (50,0 %).

Популяционные частоты анализируемых заболеваний составили: хронический гастрит — 8,8 %, ЯБ — 6,0 %, ЯБЖ — 1,6 %, ЯБДК — 4,4 %, хронические заболевания органов пищеварения в целом — 20,8 %.

При анализе родословных пробандов, больных ЯБ, обнаруживаются как спорадические случаи, так и семейные, имитирующие различные типы наследования (аутосомно-доминантное, аутосомно-рецессивное, сцеп-

Таблица 1. Распределение признаков среди пробандов

Пол	Всего пробандов	Фенотипы пробандов					
		ЯБЖ		ЯБДК		ЯБЖ и ЯБДК сочетанно	
		n	%	n	%	n	%
Общая группа	181	36	18,0	134	76,95	10	5,05
Женщины	51	7	13,7	42	82,4	2	3,9
Мужчины	130	29	22,3	93	71,5	8	6,2

Примечание. У 59 пробандов (28 женщин и 31 мужчина) признак ЯБ не дифференцировался на ЯБЖ или ЯБДК.

Среди обследованных пробандов с фенотипом ЯБ женщин в 2,0 раза меньше, чем мужчин. Среди женщин ЯБЖ встречается в 1,6 раза реже, чем у мужчин ($p > 0,05$). ЯБДК приблизительно с одинаковой частотой отмечается как среди женщин, так и среди мужчин. Сочетанно ЯБЖ и ЯБДК у мужчин отмечаются в 1,6 раза чаще, чем у женщин ($p > 0,05$).

У обследованных пробандов хронический гастрит ассоциирован с ЯБ в 17,9 % случаев

ленное с полом), что говорит о сложном и неоднозначном характере генетической подверженности. Признаки с нерегулярным характером распределения в родословной подвергаются генетическому анализу, первый этап которого — анализ семейного накопления.

Из анализа родословных следует (табл. 2), что процент пораженных ЯБ родственников у пробандов-женщин больше, чем у пробандов-мужчин в 1,6–2,1 раза ($p > 0,05$), что соответ-

Таблица 2. Распространенность язвенной болезни среди родственников пробандов

Фенотип пробандов	Пол	Количество пробандов	Родственники с фенотипом ЯБ, %			
			матери	отцы	сестры	братья
ЯБ	Жен.	79	6,7	19,4	8,8	7,0
	Муж.	161	3,8	9,4	5,5	4,1
ЯБЖ	Жен.	7	—	28,6	—	—
	Муж.	29	3,7	4,0	—	—
ЯБДК	Жен.	42	9,8	22,5	8,3	9,1
	Муж.	93	4,4	11,8	5,7	3,9

* Автор выражает благодарность Л.А. Атраментовой за участие в обсуждении результатов исследования.

стует теории мультифакториальных заболеваний, когда редко поражаемый пол является наследственно более отягощенным. Эта закономерность прослеживается как в группе пробандов с любым из анализируемых заболеваний, так и с ЯБДК.

Среди родственников процент больных ЯБ в 2,3–2,9 раза выше у мужчин, чем у женщин ($p < 0,05$), что соответствует в целом распространенности ЯБ по полу. Исключение составляют sibсы, которые, вероятно, на момент обследования еще не достигли возраста манифестации заболевания. Отмечено семейное накопление ЯБ. Так, среди родителей пробандов обоих полов частота ЯБ в 1,5 раза выше, чем в популяции ($p > 0,05$). У родственников пробандов с ЯБДК частота ЯБ по сравнению с популяционной выше в 1,3 ($p > 0,05$) — 2,7 ($p < 0,05$) раза.

раза чаще, чем у внуков ($p < 0,01$). Перекрестное семейное накопление ЯБ и гастрита может говорить о наличии общей генетической подверженности этим заболеваниям. Что представляет собой эта подверженность, выясняется с помощью сегрегационного анализа.

Сегрегационный анализ проводился как отдельно по признакам: ЯБЖ и ЯБДК, ЯБЖ и ЯБДК сочетанно у пробандов разного пола, так и совместно по группам. Сегрегационные частоты, полученные во всех случаях, достоверно отличались от теоретически ожидаемых, являясь более низкими (табл. 3).

Сегрегационные частоты были использованы для определения рекуррентного (повторного) риска заболеваний, составлена таблица (табл. 4), которая оказалась типичной для мультифакториальных заболеваний, когда наличие здорового родственника снижает

Таблица 3. Результаты сегрегационного анализа язвенной болезни (пробанды обоих полов)

Тип семьи	<i>n</i>	<i>s</i>	<i>r</i>	$SF_{эмп} \pm s_{SF}$	$SF_{теор}$	
					рецессивная модель	доминантная модель
<i>Язвенная болезнь</i>						
<i>N</i> × <i>N</i>	178	433	188	0,04±0,01	0,25	0,00
<i>N</i> × <i>A</i>	32	77	37	0,11±0,04	0,50	0,50
<i>A</i> × <i>A</i>	2	3	2	0	1,00	0,76
<i>Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки</i>						
<i>N</i> × <i>N</i>	95	250	102	0,05±0,01	0,25	0,00
<i>N</i> × <i>A</i>	20	54	24	0,12±0,04	0,50	0,50
<i>A</i> × <i>A</i>	2	3	2	0	1,00	0,76

Примечания: 1. *N* — здоровый родитель; *A* — пораженный родитель; $SF_{эмп}$, $SF_{теор}$ — эмпирическая и теоретическая сегрегационные частоты; *p* — уровень значимости, *n* — количество семей, *s* — количество детей, *r* — количество больных детей.

2. $p < 0,001$ во всех случаях.

Обнаружено также семейное накопление не только ЯБ, но и других хронических заболеваний органов пищеварения, в частности гастрита, особенно у детей и внуков, причем большее накопление отмечено у пробандов-женщин. Среди родственников пробандов-женщин с ЯБДК отмечено накопление хронических заболеваний органов пищеварения в целом: у родителей — в 2,1 раза выше, чем в популяции ($p < 0,001$). Гастрит у родителей пробандов-женщин с ЯБДК встречается в 1,3 раза ($p > 0,05$), а у внуков в 1,7 раза чаще ($p > 0,05$), чем в популяции, что может быть одним из проявлений антиципации признака — более раннего его начала в молодых поколениях. У внуков пробандов-женщин с ЯБДК гастрит отмечен в 3,7

риск заболевания для следующего потомка, а наличие больного — увеличивает.

Выводы

1. Обнаруженное семейное накопление язвенной болезни среди родственников пробандов, превышающее популяционную частоту в 1,3–2,7 раза, свидетельствует о наличии генетической компоненты в развитии этого признака.

2. Генеалогическая ассоциация язвенной болезни с хроническим гастритом дает основание предполагать наличие общей наследственной предрасположенности этим заболеваниям.

3. Сегрегационный анализ позволил отвергнуть модель классического менделевского

Таблица 4. Рекуррентный риск для язвенной болезни двенадцатиперстной кишки ($Q_p = 0,044$)

Общее число детей в семье (S)	Количество пораженных родителей									
	0					1				
	$SF_0=0,13$					$SF_1=0,20$				
	Количество пораженных детей, r									
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
0	0,044	–	–	–	–	0,048	–	–	–	–
1	0,044	0,050	–	–	–	0,044	0,130	–	–	–
2	0,044	0,050	0,056	–	–	0,041	0,120	0,199	–	–
3	0,043	0,050	0,056	0,062	–	0,038	0,111	0,185	0,258	–
4	0,043	0,049	0,056	0,062	0,068	0,035	0,104	0,172	0,241	0,309

Примечание: Q_p — популяционная частота, SF — сегрегационная частота.

наследования язвенной болезни, что является основанием для анализа признака как полигенного, что является целью дальнейшей работы.

4. Таблицы рекуррентного риска могут быть использованы в медицинской практике.

Список литературы

1. *Передерий В.Г., Ткач С.М.* Клинические лекции по внутренним болезням. В 2-х томах. Т. 2 (Гастроэнтерология, гематология, нефрология). К., 1998. 574 с.
2. *Матвеева Г.С., Щегольков А.В., Синяева И.Р.* Распространенность заболеваний органов пищеварения в Украине в 1997 году. Вісник проблем біології і медицини 2001; 2: 62–65.
3. *Матвеева Г.С., Щегольков А.В., Безкоровайная О.И.* Динамика заболеваемости органов пищеварения в Украине у лиц разного пола и возраста. Вісник проблем біології і медицини 2001; 3: 16–21.
4. *Баранов А.А., Климанская Е.В., Римарчук Г.В. и др.* Заболевания органов пищеварения у детей. М., 1996. 304 с.
5. *Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.F.* The Genetics of Human Populations. San Francisco: Freeman and Comp. 1971. 965 p.
6. *Сергеев А.С.* Генетический анализ структуры предрасположения к сахарному диабету. Сообщение 1. Генетико-эпидемиологические подходы к анализу возрастзависимых мультифакториальных заболеваний. Генетика 1983; 19, 9: 1551–1559.
7. *Лакин Г.Ф.* Биометрия. М.: Высшая школа, 1990. 352 с.
8. *Лильин Е.Т., Трубников В.И., Ванюков М.М.* Введение в современную фармакогенетику. М.: Медицина, 1984. 160 с.

ГЕНЕАЛОГІЧНИЙ ТА СЕГРЕГАЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА І ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

Г.С. Матвеева

Проведений генеалогічний та сегрегаційний аналіз виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки на основі генеалогічної інформації про 240 пробандів (79 жінок, 161 чоловік). У 17,9 % випадків виразкова хвороба асоційована з хронічним гастритом. Відмічено родинне накопичення виразкової хвороби, а також інших хронічних захворювань органів травлення, зокрема гастриту. Відсоток хворих рідних вище у пробандів-жінок, ніж у пробандів-чоловіків. За результатами сегрегаційного аналізу спростована моногенна модель спадкування досліджених хвороб.

Ключові слова: генеалогія, сегрегаційний аналіз, пробанди-жінки, пробанди-чоловіки, рекуррентний ризик.

GENEALOGICAL AND SEGRAGATIONAL ANALYSIS OF STOMACH AND DUODENUM ULCER

G.S. Matveeva

Genealogical and segregational analysis of stomach and duodenum ulcer was performed on the base of genealogic information about 240 patients (79 women, 161 men). In 17,9 % of cases ulcer disease is connected with chronic gastritis. Family accumulation of ulcer disease is discovered as well as the other chronic diseases of digestive system, mainly gastritis. Female patients have higher percentage of sick relatives than male patients. Considering the results of segregational analysis the monogene model of heritability of given diseases was rejected.

Key words: genealogy, segregational analysis, woman-proband, men-proband, recurrent risk.

Поступила 16.01.03

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСБАЛАНС ПРИ HELYCOBACTER PYLORI-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

В.И. Чернявский, С.Ю. Беляевская, С.В. Бирюкова*, В.В. Бойко,
С.Н. Давыдова*, О.А. Григорчук, М.Б. Давыденко**

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

**Харьковская медицинская академия последипломного образования*

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

Данные, полученные при изучении состояния механизмов адаптивного иммунитета у НР-положительных и НР-негативных больных язвенной болезнью и хроническим гастритом, свидетельствуют об иммунном дисбалансе, более выраженном у НР-положительных больных и характеризующемся снижением показателей местного иммунитета (sIgA, лизоцим), Т-популяции лимфоцитов (СД3, СД8, СД16), незавершенным характером фагоцитоза и существенным увеличением уровня сывороточных иммуноглобулинов А и G. **Ключевые слова:** язвенная болезнь, хронический гастрит, *Helicobacter pylori*, местный иммунитет, иммунодефицит.

В многочисленных публикациях последних лет, касающихся патогенеза и лечения язвенной болезни (ЯБ) и хронического гастрита (ХГ), прослеживается несколько доминирующих аспектов — этиологическая роль *Helicobacter pylori* (НР) в индукции воспалительного процесса в слизистой оболочке (СО) и взаимосвязь персистенции этого патогена с риском развития ЯБ и, возможно, кишечной метаплазии и рака желудка [1, 2]. Не менее важной частью этой проблемы является анализ возможных системных нарушений у этой категории больных, в первую очередь касающихся состояния механизмов адаптивного иммунитета, без учета которых достичь стойкого лечебного эффекта (только за счет антибактериальных и антисекреторных средств) достаточно проблематично.

Целью данного исследования явилось сопоставление результатов верификации НР в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки с данными, характеризующими уровень протективного иммунитета, выраженность которого определяется состоянием клеточного и гуморального факторов защиты, что может служить основанием для выбора оптимальной тактики лечения НР-ассоциированных заболеваний.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 207 человек (мужчин и женщин, в возрасте от 20 до 58 лет). С диагнозом язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) было 42 человека (1-я группа), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) — 48 человек (2-я груп-

па), хронический гастрит — 102 человека (3-я группа). Диагноз поставлен на основании анамнестических данных и результатов комплексного клиничко-лабораторно-инструментального исследования. Контрольную (4-ю) группу составили 15 здоровых доноров с нормальной эндоскопической картиной и НР-негативным статусом слизистой оболочки.

В соответствии с поставленной целью индикация и идентификация НР у перечисленных категорий больных осуществлялась параллельно несколькими методами, непосредственно выявляющими микроорганизмы или продукты их жизнедеятельности. Эти методы включали посев антрального биопсийного материала на поверхность дифференциально-диагностических сред и одновременно часть биоптата помещали в среду Кристенсена для определения уреазной активности. В части случаев дополнительно использовали модифицированный уреазный тест. Одновременно у НР-положительных, части НР-негативных больных и в контрольной группе определяли общее количество антигенспецифических Т-лимфоцитов (СД3), Т-хелперов (СД4), Т-супрессоров (СД8) с вычислением иммунорегуляторного индекса (СД4/СД8), В-лимфоцитов (СД22) и NK-клеток (СД16) методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием МКАТ к поверхностным антигенам [3]. Параллельно исследовали уровень сывороточных иммуноглобулинов, показатели местного иммунитета (sIgA, лизоцим) в пристеночной слизи гастродуоденальной зоны и фагоцитарную активность нейтрофилов крови.

Результаты и их обсуждение. Результаты бактериологических исследований антральных биоптатов у больных перечисленных категорий представлены на рис. 1.

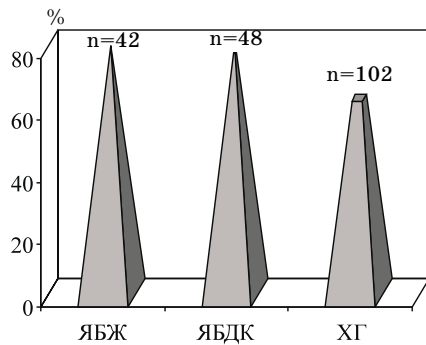


Рис. 1. Показатели высеваемости НР в гастро-биоптатах. По оси ординат — высеваемость НР в %

Как видно из представленных данных, показатель высеваемости НР из СО колебался от 79,6 до 62,7 % в зависимости от категории больных, причем у больных ЯБЖ и ЯБДК этот показатель был практически на одном уровне (79,6 и 77,3 % соответственно) и достоверно ниже (62,7 %) при хроническом гастрите. Этот показатель был несколько ниже, чем в [4, 5], что может быть связано как с активностью воспалительного процесса, степенью контаминации СО патогеном, так и с выбором метода его обнаружения.

В концепциях патогенеза язвенной болезни роль иммунологических механизмов неоднократно обсуждалась [6–8], и, прежде всего, это связано с существованием особой иммунной системы СО, структурной основой которой является *mucosa-associated lymphoid tissue* (лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой). При этом резистентность СО и, в частности, к НР определяется комплексом факторов, среди которых sIgA и лизоцим занимают особое место.

Результаты, полученные нами при определении этих двух показателей местного иммунитета в пристеночной слизи гастродуоденальной зоны у больных ЯБ и ХГ, показали, что уровень sIgA у больных всех групп досто-

верно ($p < 0,05$) снижен в сравнении с контрольной группой [(5,59±0,44) мг/мл], причем этот показатель и у НР-положительных и НР-негативных больных независимо от локализации воспалительного процесса или язвенного дефекта существенно не различался и составил (1,46±0,16) мг/мл (1-я группа), (1,79±0,23) мг/мл (2-я группа), (2,20±0,31) мг/мл (3-я группа) и (2,8±0,30) мг/мл (НР-негативные). Аналогичные результаты были получены при определении уровня лизоцима, показатели которого у больных всех групп, включая НР-негативных, были в 2 и более раза ниже (от 3,5 до 4,9 мкг/мл), чем в контроле [(10,7±1,4) мкг/мл].

Эти два фактора раннего индуцибельного ответа, наряду с другими, являются первичным защитным механизмом на инвазию патогена, и их дефицит существенно снижает резистентность слизистой, тем самым способствуя ее колонизации НР. Не менее важным фактором на первом этапе иммунного ответа является клеточный компонент защиты, характеризующийся значительной аккумуляцией нейтрофильных лейкоцитов, макрофагов и лимфоцитов в СО [9].

Результаты изучения мононуклеарно-фагоцитирующей системы у НР-положительных больных представлены в таблице, из которой видно, что показатели, характеризующие активность этой системы (ФП — фагоцитарный показатель, за исключением больных ХГ, ИФ — индекс фагоцитоза, ИЗФ — индекс завершенности фагоцитоза и показатель ферментативной активности фагоцитов — НСТ-тест), достоверно снижены. Два последних показателя имеют особое значение при НР-ассоциированных заболеваниях, поскольку они характеризуют способность мононуклеарных клеток к деструкции патогена. Снижение значений этих показателей в значительной мере определяет незавершенный характер фагоцитоза, что может сопровождаться внутриклеточным выживанием инфекционного агента. Этот этап важен и потому, что с ним связана индукция специфического ответа, развивающегося в результате полноценного расщепления микроорганизма и образования микроб-

Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов крови у НР-положительных больных, (M±m) %

Показатель	Контрольная группа (n=15)	ЯБЖ (n=26)	ЯБДК (n=30)	ХГ (n=44)
ФП	62,0±5,9	27,8±2,8*	30,9±2,6*	51,4±4,3
ИФ	4,3±0,5	1,5±0,2*	0,8±0,07*	1,8±0,2*
ИЗФ	11,6±1,3	4,3±0,9*	5,2±0,88*	7,6±1,2*
НСТ-тест	19,3±2,1	8,3±0,9*	10,8±1,4*	12,7±1,6*

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

ных пептидов, которые макрофаг в комплексе с антигенами МНС II представляет Т-лимфоцитам и без чего невозможна инициация адаптивного иммунитета.

Несмотря на то, что роль лимфоцитов, наряду с другими клеточными элементами, в генезе ХГ и ЯБ достаточно очевидна, фактические данные о состоянии этой системы при данной патологии неоднозначны. Это касается не только лимфоцитов собственной пластинки СО и внутриэпителиальных [10], но и циркулирующих [11, 12]. Показано, что у этой категории больных регистрировалось снижение как относительного и абсолютного количества Т-клеток, так и их функциональной активности [13], в то время как другие авторы отмечали, что уровень этой популяции оставался либо неизменным [14], либо повышенным [15].

Результаты изучения субпопуляционного состава лимфоцитов крови у НР-положительных больных, полученные нами (рис. 2), свидетельствовали о том, что общая популяция Т-лимфоцитов (СД3) достоверно снижена по сравнению с контрольной группой у всех обследованных больных, однако в большей степени у больных ЯБЖ.

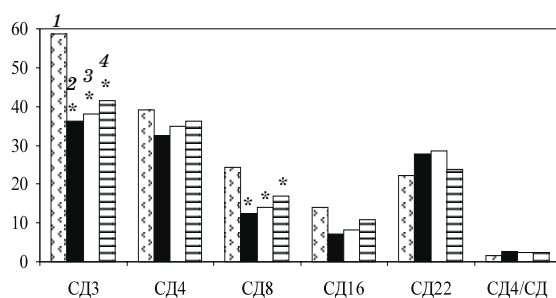


Рис. 2. Субпопуляционный состав лимфоцитов крови у НР-положительных больных, * $p < 0,05$: 1 — контрольная группа (n=15); 2 — ЯБЖ (n=39); 3 — ЯБДК (n=43); 4 — ХГ (n=84)

Отмечено также снижение количества СД4, однако достоверно не отличающееся от контроля. Обращает на себя внимание существенное снижение уровня СД8, причем этот показатель практически одинаково снижен у больных всех групп. В равной мере это касается и ЕК-клеток (СД16), однако достоверная разница отмечена только у больных ЯБЖ. Низкий уровень СД8 определил и изменение иммунорегуляторного индекса. Значение этого показателя возросло (в среднем для всех групп) до 2,6 в сравнении с 1,8 в контрольной группе. Четкая тенденция к снижению этих показателей, однако менее выраженная, регистрировалась и у больных с НР-негативным

статусом. Все это свидетельствует о том, что состояние иммунной системы у данной категории больных можно рассматривать как иммунный дисбаланс, который может быть обусловлен не только присутствием инфекционного агента, но и влиянием других фенотипических или генетических факторов.

Данные, полученные нами при оценке В-системы иммунитета у НР-положительных больных, показали, что содержание В-лимфоцитов (СД22) в крови больных ЯБ имело незначительную тенденцию к увеличению, достоверно не отличаясь от соответствующего показателя у больных с ХГ и в контрольной группе. Вместе с тем, отмечено существенное ($p < 0,05$) увеличение уровня иммуноглобулина А, в большей степени у больных ЯБ — (2,87–2,53) г/л и в меньшей степени с ХГ — (1,95–1,62) г/л в сравнении с контролем — 1,16 г/л, а также уровня иммуноглобулина G — (18,7–15,6), (14,2–12,8) и 9,2 г/л соответственно. Эти данные являются, по-видимому, отражением антигенной стимуляции, обусловленной НР, поскольку у больных с НР-негативным статусом эти показатели колебались в пределах контрольных. Сказанное не противоречит известным фактам [16], указывающим на то, что в ряду энтеропатогенных бактерий липополисахариды НР обладают более низкой иммуногенностью, чем аналогичные антигены E-coli и бактерии рода Salmonella.

Выводы

1. Показатель высеваемости НР из биоптатов слизистой оболочки колебался от 79,6 до 62,7 % в зависимости от категории больных, причем у больных язвенной болезнью желудка и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки этот показатель был практически на одном уровне (79,6 и 77,3 % соответственно) и достоверно ниже (62,7 %) при хроническом гастрите.

2. Изменение иммунологических показателей у НР-положительных больных свидетельствовало о нарушении протективных механизмов защиты, состоящих в угнетении факторов естественной резистентности, дисбалансе популяционного состава Т-лимфоцитов и несостоятельности фагоцитоза.

3. Для достижения стойкого лечебного эффекта при НР-ассоциированных заболеваниях целесообразно использовать средства, воздействующие не только на местные факторы ульцерогенеза (антибактериальные и антиацидопептические), но и иммуностропные, мобилизующие интегральные механизмы самогенеза.

Список литературы

1. Genta R.M. Helicobacter pylori a promoter of intestinal metaplasia and gastric cancer: an alluring hypothesis in search of evidence. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1995; 7: 25–30.
2. Kato L., Tomiyama S., Ito Y. A prospective study of atrophic gastritis and stomach cancer risk. Jpn. J. Cancer Res. 1992; 83: 1137–1142.
3. Иммунодиагностика гемобластозов человека: Методические рекомендации. М.: ВОИЦ АМН СССР, 1986. 17 с.
4. Kuipers E.J., Thijs J.S., Festen H.P. The prevalence of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 1995; 9, 2: 59–69.
5. Кожанова М.Г. Helicobacter pylori. Роль в развитии гастродуоденальных заболеваний и методы диагностики. Клиническая лабораторная диагностика 1999; 11: 52–55.
6. Циммерман Я.С., Зинатулин М.Р. Helicobacter pylori и их роль в развитии хронического гастрита и язвенной болезни. Клиническая медицина 1997; 4: 8–13.
7. Трошунин А.В., Кустова Н.И., Семянников Н.М. Особенности иммунного статуса больных хроническим Helicobacter pylori-ассоциированным гастритом. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1995; 3, Прилож. 1: 237.
8. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунная система и заболевания желудочно-кишечного тракта. Вестник РАМН 1987; 11: 13–17.
9. Беляков И.М. Иммунная система слизистых. Иммунология 1997; 4: 7–12.
10. Hatz R.A., Meimakaridis G., Bayerdorffer E. et al. Characterization of lymphocyte infiltrates in Helicobacter pylori-associated gastritis. Scand. J. Gastroenterol. 1996; 31: 222–228.
11. Мягкова Л.Н., Алекперов Р.Т. Состояние иммунной системы и репаративные процессы при язвенной болезни. Клиническая медицина 1991; 8, 8: 26–30.
12. Пасечник В.Д., Машенцева Е.А., Журбина Н.В. и др. Воспалительный и иммунный ответы слизистой оболочки желудка на Helicobacter pylori при язвенной болезни. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1988; 3: 41–45.
13. Сапроненко П.М. Иммунология желудочно-кишечного тракта. Л., 1987. 214 с.
14. Циммерман Я.С., Телянер И.И. Концепция патогенеза язвенной болезни и перспективы ее лечения. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1998; 3: 35–41.
15. Андерсен Л., Норгаард А., Беннедсен М. Клеточный иммунный ответ организма на инфекцию Helicobacter pylori. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1999; 2: 22–26.

ИМУНОЛОГИЧНИЙ ДИСБАЛАНС ПРИ HELYCOBACTER PYLORI-АСОЦІЙОВАНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

В.І. Чернявський, С.Ю. Біляєвська, С.В. Бірюкова, В.В. Бойко, С.М. Давидова, О.О. Григорчук, М.В. Давиденко

Дані, що отримані при вивченні механізмів адаптивного імунітету у НР-позитивних і НР-негативних хворих на виразкову хворобу і хронічний гастрит свідчать про імунний дисбаланс, більш виявлений у НР-позитивних хворих, який характеризувався зниженням показників місцевого імунітету (sIgA, лізоцим), Т-популяції лімфоцитів (CD3, CD8, CD16), незавершеним характером фагоцитозу і суттєвим підвищенням рівня сироваткових імуноглобулінів А і G.

Ключові слова: виразкова хвороба, хронічний гастрит, Helicobacter pylori, місцевий імунітет, імунodefіцит.

IMMUNOLOGICAL DYSBALANCE BY HELYCOBACTER PYLORI-ASSOCIATED DISEASES OF THE STOMACH AND DUODENUM

V.I. Chernyavskiy, S.J. Belyaevska, S.V. Birukova, V.V. Boiko, S.N. Davidova, O.A. Grigorchuk, M.V. Davidenko

The data obtained during the investigation of the mechanisms of adaptive immunity at Helicobacter pylori-positive and Helicobacter pylori-negative patients with ulcerative disease of the stomach and chronic gastritis testify about the immunologic dysbalance, that characterize by decrease of the indexed of local immunity (sIgA, lysozyme), the T-population of lymphocytes (CD3, CD8, CD16), frustrated phagocytosis and essential increase of the levels of serum immunoglobulins. This dysbalance was more expressed at Helicobacter pylori-positive patients.

Key words: ulcer, chronic gastritis, Helicobacter pylori, diagnosis, immunity tissue, immunologic dysbalance.

Поступила 18.03.03

ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

М.В. Смілянська, С.Д. Перемот, В.С. Крутько, П.І. Потейко**

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України, м. Харків

**Харківська медична академія післядипломної освіти*

У результаті вірусологічного обстеження 61 пацієнта, хворого на туберкульоз легень, виявлено 85,2 % інфікованих цитомегаловірусом (ЦМВ), що в 2 рази вище за контрольну групу. Встановлено, що більш за половину хворих на туберкульоз мають загострення ЦМВ-інфекції. У 38,5 % хворих на туберкульоз антиген ЦМВ був знайдений у лейкоцитах крові, що може бути причиною дисбалансу імунної системи цих хворих. Досить високі цифри інфікованості ЦМВ хворих на туберкульоз можуть свідчити про тісний взаємозв'язок між двома інфекціями — ЦМВ і туберкульозом.

Ключові слова: цитомегаловірусна інфекція, туберкульоз, діагностика.

В останні роки в розвитку і взаємовідношеннях між туберкульозом і іншими хронічними легеневиими і нелегеневиими захворюваннями спостерігаються досить різноманітні і складні поєднання, в результаті чого формуються нові комплексні картини хвороб, які не тільки складніше розпізнаються, але й при яких схеми протитуберкульозної терапії, що традиційно застосовуються, виявляються не ефективними [1–3]. У всіх випадках розвитку туберкульозу на тлі інших захворювань і, навпаки, розвитку захворювань на тлі туберкульозу його перебіг і прогноз моделюються так само, як і він моделює перебіг і прогноз іншого інфекційного процесу [4, 5]. У таких випадках постають питання: чи існує причинний зв'язок між туберкульозом і іншими захворюваннями, яке із захворювань на даному етапі одночасного перебігу є ведучим і як різноманітні взаємовідношення обох захворювань впливають на загальний прогноз тощо.

Поєднання туберкульозу з іншими захворюваннями — не проста сумація патологічних станів, а виникнення якісно нового патологічного комплексу, що потребує принципово іншого осмислення медичними працівниками значущості цієї проблеми [6–8].

Європейським регіонарним бюро ВОЗ цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ) віднесена до групи хвороб, які значною мірою визначають майбутнє інфекційної патології [6, 9]. Це зумовлено рядом факторів: ЦМВІ ушкоджує дітей і дорослих, характеризується клінічним поліморфізмом, часто перебігає в латентній формі. Ця унікальна інфекція, яка відома ще з початку ХХ ст., набула більшого значення після появи численних випадків імунодефіциту, зумовлених різними причинами. Після проникнення в організм вірус пер-

систує в мононуклеарних клітинах і лімфоїдній тканині. Такий стан може продовжуватися невизначено довго. Активація інфекції може відбутися під впливом різноманітних факторів на тлі первинного або вторинного імунодефіциту.

У той же час атипічний перебіг, частота внелегеневої локалізації, поєднання з іншими опортуністичними захворюваннями утруднюють, а інколи і роблять неможливою своєчасну діагностику туберкульозного процесу, що впливає на проведення адекватної терапії, а також на якість і тривалість життя хворих. При поглибленні імунодефіциту підвищується енергія і туберкульозні проби повністю втрачають діагностичну значущість. Результати рентгенологічного дослідження також залежать від ступеня імуносупресії, перебігу туберкульозу у вигляді мікст-інфекції.

Шляхом співставлення відомостей про такі інфекції було виявлено риси подібності між ЦМВІ та туберкульозом: механізм передачі обох інфекцій може бути ідентичним (повітряно-крапельний); більш частим є розповсюдження обох інфекцій серед осіб з низьким соціальним рівнем; існує тісний зв'язок цих інфекцій зі СНІДом; розвивається стійка імуносупресія в патогенезі порівнюваних інфекцій.

Метою даної роботи є встановлення питомої ваги ЦМВІ серед хворих на туберкульоз легень. Проведено визначення за допомогою різних лабораторних методів взаємозв'язку ЦМВІ та туберкульозу.

Матеріал і методи. Досліджували кров і сечу хворих на туберкульоз, які знаходились на лікуванні на базі кафедри фтизіатрії та пульмонології ХМАПО.

Всього обстежений 61 хворий на туберкульоз легень. Основну групу склали 50 чоловіків

і 11 жінок віком від 16 до 56 років. Середній вік обстежених склав (33,4±1,6) року. Були представлені такі клінічні форми туберкульозу легень: інфільтративний (46 осіб), дисемінований (2 особи), вогнищевий (3 особи), фіброзно-кавернозний (8 осіб), казеозна пневмонія (2 особи).

Контрольну групу (20 чоловік) склали особи, сході за віком та статтю, у яких були відсутні клінічні та рентгенологічні ознаки туберкульозу.

Для діагностики первинної або рецидивуючої ЦМВІ використовували тест-систему «ВектоЦМВ-IgG-стрип» і «ВектоЦМВ-IgM-стрип» (ЗАТ «Вектор-Бест», м. Кольцово, Росія).

Для виявлення антигену (АГ) ЦМВ у сечі і лімфоцитах крові застосовували метод флюоресціюючих антитіл (МФА) з використанням тест-системи «ЦМВМоноСкан» («ЛАБДіагностика», м. Москва). Реакцію проводили у відповідності з інструкцією до тест-системи. Реакція вважалася позитивною, якщо індекс флюоресценції (ІФ) був більше 0,2.

Результати дослідження. Серологічні методи виявлення специфічних антитіл (АТ) до ЦМВ дозволяють проводити неінвазивну ідентифікацію як первинної, так і хронічної форми ЦМВІ. Крім того, присутність різних типів специфічних імуногенів (IgM та IgG) може також свідчити про ту чи іншу стадію захворювання.

Враховуючи біологічні властивості різних класів Ig, термін появи та їх кількість, для більш повної діагностики ЦМВ у кожного обстеженого ми визначали рівень ЦМВ-IgG і ЦМВ-IgM одночасно (табл. 1).

Встановлено, що відсоток визначення ЦМВ-Ig у хворих на туберкульоз досить значний і в середньому дорівнює 76, що більше, ніж у контрольній групі.

Окремо ЦМВ-IgM як показник первинної інфекції в групі хворих виявлений лише у двох чоловіків. Первинної ЦМВІ в контрольній групі не виявлено. Наявність у одній сироватці і IgG і IgM ми розцінювали як загострення хронічної ЦМВІ. Загострення ЦМВІ

діагностували, якщо рівень IgG був значно вищий за контрольні показники (оптична щільність перевищувала контроль у 3 рази і більше). Таким чином, у групі хворих на туберкульоз загострення ЦМВІ було виявлено у 35 чоловіків, що складає 57,4 % обстежених, або кожний другий хворий на туберкульоз має загострення ЦМВІ.

З огляду на убіквітарність герпетичних вірусів виявлення специфічних антитіл не може бути єдиним критерієм при постановці діагнозу ЦМВІ. Крім того, в умовах поєднаної патології, що протікає на тлі імунодефіцитного стану людини, проявляється неузгодженість між параметрами імунної відповіді і проявом інфекції, досить часто можливі хибнонегативні результати, а при реактивації латентного вірусу ЦМВ-Ig можуть не виявлятися зовсім.

У зв'язку з цим визначали антиген ЦМВ безпосередньо у зразках сечі та крові. Особливу увагу приділяли виявленню АГ-ЦМВ у лімфоцитах крові, які є маркером вірусемії і сприяють розвитку вторинного імунодефіциту. Слід відзначити, що в лейкоцитах крові також визначали АГ вірусу простого герпесу, котрий відноситься до сімейства Herpesviridae і має широке розповсюдження серед людей. Результати дослідження наведені в табл. 2.

У групі хворих на туберкульоз АГ ЦМВ в 1,8 раз частіше знаходиться у крові, ніж у сечі, тоді як у контрольній групі в 2 рази частіше виявляється у сечі. З усіх позитивних проб більше 70 % складають лейкоцити крові. Викликають інтерес дані виявлення в лейкоцитах АГ ВПГ (вірусу простого герпесу). Так, у групі хворих АГ ВПГ у лейкоцитах виявлявся у 14 осіб (22,9 %), при цьому в 7 випадках у лейкоцитах знаходилися АГ як ВПГ, так і ЦМВ. Усі ці факти можуть бути пов'язані з особливостями імунного статусу хворих в умовах поєднаної патології: ЦМВІ та туберкульозу.

При дослідженні хворих на туберкульоз було встановлено, що в середньому 25,5 % обстежених мають АТ до ЦМВ і не мають АГ

Таблиця 1. Кількість визначених специфічних антицитомегаловірусних імуноглобулінів у хворих на туберкульоз

Ig-ЦМВ	Хворі (n=61)		Контроль (n=20)	
	абс. ч.	(M±m) %	абс. ч.	(M±m) %
G	46	75,4±1,3	8	40,0±0,9
у т. ч. G+M	19	31,1±0,7	2	10,00±0,06
M	2	3,30±0,02	–	–
Усього				
позитивних	48	78,8±1,0	8	40,0±0,2
негативних	13		12	

Таблиця 2. Визначення АГ ЦМВ у хворих на туберкульоз

Позитивні результати	Хворі (n=61)		Контроль (n=20)	
	абс. ч.	($M \pm m$) %	абс. ч.	($M \pm m$) %
Усього	35	57,4±0,7	3	15,0±1,0
у т. ч. в зразках:				
сеча	10	16,4±1,2	2	10,0±1,3
лейкоцити	18	29,5± 0,9	1	5,00±1,02
сеча+лейкоцити	7	11,5±1,0	–	–
Сеча	17	27,8± 0,8	2	10,00±1,01
Лейкоцити	25	41,10±0,04	1	5,0±1,0

ЦМВ. Також є випадки (6,7 %), коли виявлявся АГ та не виявлявся АТ. Отже, виявляючи тільки АГ чи тільки АТ, можна «загубити» близько 30 % інфікованих. Тому ми вважаємо необхідним виявляти у кожного обстеженого АТ і АГ ЦМВ одночасно.

Отже, у результаті проведених досліджень встановлено, що ЦМВІ має велику питому вагу серед хворих на туберкульоз. Розвиток і перебіг ЦМВІ може впливати на клінічну картину і тяжкість захворювання туберкульозом, що і буде метою нашого подальшого дослідження.

Список літератури

1. Мельник В.М. Туберкульоз в Україні на сучасному етапі й прогнозі оцінки. Укр. пульмонол. журн. 1999; 3: 61–63.
2. Феценко Ю.И., Мельник В.М. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Украине и деятельность противотуберкулезной службы. Укр. пульмонол. журн. 1997; 3: 5–8.
3. Чуканов В.И. Проблемы лечения больных туберкулезом легких (ЦНИИТ РАМН). Проблемы туберкулеза 1997; 4: 17–19.
4. Хоменко А.Г. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза и пути уменьшения резервуара инфекции. Проблемы туберкулеза 1997; 1: 4–6.
5. Хоменко А.Г. Туберкулез сегодня и завтра — проблемы и пути решения. Проблемы туберкулеза 1995; 1: 4–8.
6. Феценко Ю.И., Поддубный А.Ф., Куничкина С.А., Антонек С.М. Туберкулез органов дыхания и синдром приобретенного иммунодефицита на Украине. Проблемы туберкулеза 1997; 4: 55–57.
7. Худзик Л.Б., Казимилова Н.Е., Арсеньев В.С. Особенности течения специфического процесса в зонах высокого экологического риска. Проблемы туберкулеза 1997; 1: 46–48.
8. Fischl M.A., Daicos J.L., Uttamchandani R.B. et al. Clinical presentation and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis caused by multiple-drug-resistant bacilli. Ann. Intern. Med. 1992; 117, 3: 184–190.
9. Barnes P.F., Davidson P.D. Tuberculosis in patients with HIV infection. Tuberculosis. The Medical Clinics of North America 1993; 77, 6: 1369–1378.

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

М.В. Смелянская, С.Д. Перемот, В.С. Крутько, П.И. Потейко

В результате вирусологического обследования 61 человека с туберкулезом легких выявлено 85,2 % инфицированных цитомегаловирусом (ЦМВ), что в 2 раза выше, чем в контрольной группе. Установлено, что более чем у половины больных туберкулезом легких отмечается обострение ЦМВ-инфекции. У 38,5 % больных туберкулезом антиген ЦМВ был детектирован в лейкоцитах крови, что может приводить к дисбалансу иммунной системы у этих больных. Высокие цифры инфицированности могут свидетельствовать о тесной взаимосвязи между двумя инфекциями — ЦМВИ и туберкулезом.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, туберкулез, диагностика.

CYTOMEGALOVIRUS INFECTION OF PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

M.V. Smelayn'skaya, S.D. Peremot, V.S. Krutko, P.I. Poteyko

As a result of virologic inspection 61 men with a pulmonary tuberculosis infected with cytomegalovirus (CMV) are revealed 85,2 %, that in 2 times is higher, than in control group. At more than half of patients the pulmonary tuberculosis marks an exacerbation CMV infection. At 38,5 % of the patients with tuberculosis the antigen CMV was detected in leucocytes in a blood, that can result for disbalance of immune system at these patients. Such high infectivity can testify about close interrelation between CMVI and tuberculosis.

Key words: cytomegalovirus infection, tuberculosis, diagnosis.

Поступила 18.09.02

НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
В ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ*И.А. Григорова, В.Г. Спивак**Харьковский государственный медицинский университет*

Проведено эпидемиологическое исследование распространенности рассеянного склероза в Харьковской области. Проанализированы особенности клинического течения заболевания, длительности заболевания, трудоспособности больных в различных районах Харьковской области.

Ключевые слова: *риск распространенности заболевания, факторы окружающей среды, возраст больных, потеря трудоспособности.*

Изучение эпидемиологии рассеянного склероза является актуальной проблемой современной неврологии, прежде всего в связи с неравномерностью распределения его не только в различных странах, но и на территории регионов и даже областей. Кроме того, организация оказания медицинской помощи больным рассеянным склерозом невозможна без статистических данных о распространенности, структуре заболеваемости с учетом возраста, пола больных, определения клинической формы, типа течения, степени тяжести, длительности заболевания, инвалидизации пациентов. Изучение проблемы рассеянного склероза в Харьковской области представляет определенный интерес, так как климатогеографические, социально-экономические, экологические факторы отдельных районов области имеют существенные различия.

С первых десятилетий XX века публиковались результаты исследований, подтверждающие неравномерность распространенности рассеянного склероза как между отдельными странами, так и внутри стран [1]. Материалы проведенных в мире исследований выявили ряд четких тенденций в эпидемиологии данного заболевания. В глобальном масштабе имеет место «градиент широты» — увеличение распространенности рассеянного склероза по мере удаления от экватора. Это подтверждают многочисленные исследования, проводившиеся во всем мире. За последние 50 лет только в Европе опубликовано более 200 описательных эпидемиологических исследований [2]. В России наиболее масштабное многоцентровое (12 административных территорий) исследование эпидемиологии рассеянного склероза с учетом

современных на то время требований и критериев было проведено в Азиатском регионе в период с 1980 по 1996 г. под руководством проф. А.П. Иерусалимского [3]. Данное исследование позволило проследить в динамике показатели распространенности и заболеваемости рассеянным склерозом на юге Западной Сибири. Так, в Новосибирске за этот период распространенность рассеянного склероза возросла с 29,0 до 49,9 на 100 тыс. населения.

Подобные эпидемиологические исследования проводились и на Украине [2]. Наиболее крупные — на базе Украинского центра рассеянного склероза под руководством проф. С.М. Винничука. По данным [4], распространенность рассеянного склероза на территории Украины составляет 25,1 случаев на 100 тыс. населения. Это свидетельствует о том, что всю территорию Украины следует отнести к зоне среднего риска распространенности рассеянного склероза с учетом принятых в 1993 г. трех зон риска [5]. При анализе полученных показателей распространенности заболевания в различных климатогеографических регионах Украины наивысший уровень зарегистрирован в г. Киеве — 50,6 случаев и Центральном регионе — 37,6 случаев на 100 тыс. населения, в Северном и Западном — соответственно 28,9 и 28,2 случаев, наиболее низкий — в Восточном и Южном регионах — 17,8 и 16,5 случаев на 100 тыс. населения.

В последние годы все чаще указывается на возможную связь увеличения количества случаев рассеянного склероза с экологическим неблагополучием территории. Это подтверждается большей распространенностью рассеянного склероза в мегаполисах, вокруг круп-

ных территориально-промышленных комплексов [3, 6]. Отмечается повышение болезненности рассеянного склероза в тех местах, где построены предприятия нефтехимической промышленности [7].

Интереснейшим разделом эпидемиологического изучения рассеянного склероза являются работы по так называемым «кластерам» (буквально — гроздь, пучок), четко говорящие о влиянии внешнего фактора на возникновение рассеянного склероза [1]. Вопрос состоит лишь в том, какой из внешних факторов играет решающую роль, либо это сочетание нескольких факторов, как внешних, так и внутренних.

Материал и методы. Исследования проводились с помощью разработанных нами статистических отчетов, архивного материала поликлиник и больниц Харьковской области за период с 2000 по 2001 г. Оценивались показатели распространенности рассеянного склероза в различных районах Харьковской области, распределение больных по полу, возрасту, клиническим формам заболевания, по типу течения, степени тяжести, степени утраты трудоспособности*.

При обработке статистических отчетов и анкет нами выявлено в Харьковской области 325 больных рассеянным склерозом в возрасте от 15 до 65 лет, из них 197 (60,6 %) женщин и 128 (39,4 %) мужчин. Средний возраст больных составил 32,8 лет.

Результаты. Распространенность данного заболевания в Харьковской области составляет 22,5 случая на 100 тыс. населения. Этот показатель сопоставим с таковым по всей территории Украины, что позволяет отнести Харьковскую область к зоне среднего риска распространенности рассеянного склероза. Среди женщин распространенность рассеянного склероза более чем в 1,5 раза выше, чем среди мужчин, и составляет соответственно 13,65 и 8,85 случаев.

При изучении распространенности рассеянного склероза по районам области выявлены значительные различия показателей. Наиболее высокие, как правило, в районах, на территории которых располагаются крупные промышленные предприятия, оказывающие неблагоприятное влияние на окружающую среду (химические, по производству цемента, ядохимикатов и др.). Наименьшие же показатели — преимущественно в районах с преобладанием аграрного сектора. В качестве примера приведем наибольшие и наименьшие показатели распространенности рассеянного склероза на 100 тыс. населения в ряде районов Харьковской области:

районы с наибольшим числом случаев:

Первомайский	68,9
Зачепиловский	47,6
Боровской	37,9
Балаклеевский	35,6

районы с наименьшим числом случаев:

Коломакский	11,1
Дергачевский	9,4
Сахновщанский	7,8
Шевченковский	4,3

Рост распространенности рассеянного склероза в этих регионах может быть обусловлен влиянием вредных факторов окружающей среды, высоким потенциалом экологического риска территории, значительным загрязнением почвы, воды, атмосферного воздуха. Очевидно, что для развития рассеянного склероза необходима комбинация неблагоприятных внешних факторов окружающей среды и эндогенных предрасполагающих факторов.

При изучении длительности заболевания были получены следующие данные: до 10 лет — 222 случая (68,3 %), более 10 лет — 103 случая (31,7 %). Это соотношение сохраняется в различных районах области, исключением являются Зачепиловский и Золочевский, где преобладают больные с длительностью заболевания более 10 лет.

При изучении распределения больных по возрастным группам были получены следующие данные: возраст более 41 года — 167 случаев (51,4 %), от 21 до 40 лет — 152 случая (46,8 %), моложе 20 лет — 9 случаев (2,8 %). В различных районах данные по этим возрастным группам варьировали. Например, в Боровском, Валковском, Дергачевском, Купянском, Лозовском, Первомайском районах преобладали больные в возрасте от 21 до 40 лет.

Полученные данные свидетельствуют о том, что рассеянный склероз — заболевание, поражающее лиц молодого возраста, приводящее к стойкой утрате трудоспособности и инвалидизации больных. Так, большинство больных являются инвалидами II группы — 132 (40,6 %); 75 (23 %) больных — I и 65 (20 %) — III. Только 16,4 % больных сохраняют трудоспособность. Кроме того, отмечается очень ранний возраст утраты трудоспособности — 88 % больных до 40 лет.

Во всех районах Харьковской области преобладали больные с цереброспинальной формой — 252 (77,5 %) случая. Наибольшее количество больных с этой формой заболевания — в Первомайском, Балаклеевском, Харьковском районах. У больных преобладал ремиттирующий тип течения заболевания — 48 %, первично-прогрессирующий был у 24 %,

* Помощь в организации и сборе информации оказала главный областной невропатолог Л.М. Сорокина.

вторично-прогресуючий — у 17 %, прогредиентний — у 11 % больних.

При детальному дослідженні больних с різними формами розсіяного склерозу у жителів Харківської області помімо типових проявів захворювання були виявлені випадки, коли на тій або іншій стадії захворювання спостерігалися атипичні синдроми. Це ураження периферическої нервної системи с розвитком полінейропатического синдрому, множенні мононейропатии, різні варіанти пароксизмальних состояний, вегетативні порушення, амиотрофические форми, імітуючі бокової амиотрофический склероз, і інші порушення.

Дебют розсіяного склерозу зареєстрован у 8,6 % больних (церебральная форма). Як правило, манифестуючими жалобами були різке зниження зору, зниження чутливості або відчуття «покальвання» в кінцях, легкі двигателіні порушення. При клініческом дослідженні найбільш часто спостерігалося зниження остроти зору, бітемпоральная гемианопсия, зниження або повне відсутство брюшних рефлексів, поява деяких патологіческих рефлексів, парестезии, гіпестезии. При про-

веденні МРТ-дослідження у більшості больних визначалися очаги демієлінізації в головному і спинном мозгу.

Выводи

Результати епідеміологіческого дослідження свідчать про те, що в різних областях Харківської області поширеність розсіяного склерозу неодинакова. Це, на наш погляд, є наслідком впливу несприятливих факторів навколишнього середовища. Отримані дані передбачають подальше дослідження змісту в ґрунті, воді, атмосферному повітрі різних мікроелементів, солей важких металів, радіаційних факторів і їх впливу на розвиток розсіяного склерозу.

Ранній вік початку захворювання, висока тривалість захворювання, а також втрата спроможності, інвалідизація осіб молодого віку передбачають розробку спеціальних соціальних програм, дозволяючих виробити ранню діагностику, ефективне лікування обострень цього захворювання, профілактику рецидивів і реабілітацію больних розсіяним склерозом як в Харківській області, так і по всій Україні.

Список литературы

1. Завалишин И.А., Головкин В.И. Рассеянный склероз. Избр. вопросы теории и практики. М., 2000. 639 с.
2. Курако Ю.Л., Павлова Н.Д., Зайцева Т.А. Распространенность рассеянного склероза в южном регионе Украины. Лікарська справа 1996; 1–2: 92–94.
3. Иерусалимский А.П., Малкова И.А. Сравнительный анализ клиники рассеянного склероза Западной Сибири и Дальнего Востока. Современные проблемы нейроинфекций и цереброваскулярной патологии. Владивосток, 1997: 25–28.
4. Вінчук С.М., Уніч П.П., Клименко В.В., Прокопов М.М. Поширеність розсіяного склерозу в різних регіонах України. Особливості перебігу та лікування. Укр. мед. часопис 2000; 6 (20): 51–54.
5. Lauer K. Multiple sclerosis in the Old World: the new old map. Multiple sclerosis in Europe: an epidemiological update. Leuchtturm — Verlag. LTV Press: Darmstadt: 14–27.
6. Вінчук С.М., Мяловицька Є.А. Розсіяний склероз. Навчальний посібник. К., 2001. 55 с.
7. Rosati G. Descriptive epidemiology of multiple sclerosis in Europe in the 1980: a critical overview. Ann Neurol. 1994; 36, 2: 164–174.
8. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. М., 1997. 461 с.

ПОШИРЕНІСТЬ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ В ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

І.А. Григорова, В.Г. Співак

Проведено епідеміологічне дослідження поширеності розсіяного склерозу в Харківській області. Проаналізовано особливості клінічного перебігу та тривалості захворювання, працездатності хворих у різних районах Харківської області.

Ключові слова: ризик розповсюдження хвороби, фактори навколишнього середовища, вік хворих, втрата працездатності.

DISSEMINATION OF MULTIPLE SCLEROSIS IN KHARKOV REGION

I.A. Grigороva, V.G. Spivak

Epidemiological study of multiple sclerosis was conducted in Kharkov region. It is analysed particularities of clinical course of disease, duration of disease, ability to works sick in different regions of Kharkov.

Key words: risk of dissemination disease, factors of environment, age patients, disability.

Поступила 11.11.02

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО РЕАГИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ (ПО ДАННЫМ ММРІ)

А.Н. Дзюба, С.И. Михайленко, Е.А. Труфанов

Луганский государственный медицинский университет

С помощью методики многостороннего исследования личности (ММРІ-377) выполнено клинико-психологическое обследование 81 больного рассеянным склерозом. Деадаптивные профили наблюдались у 68 больных, адаптивные — у 13. В группе больных с аномальными профилями ММРІ доминирует смешанный тип психологического реагирования с преобладанием гипостенического варианта. По сравнению с ним стенический и гипостенический типы наблюдаются значительно реже. Распространенность аномальных типов психического реагирования у больных рассеянным склерозом предполагает их раннюю психодиагностику, адекватную психокоррекцию и психотерапию.

Ключевые слова: *рассеянный склероз, типы психологического реагирования, психологическая адаптация, психокоррекция.*

Рассеянный склероз остается актуальной проблемой клинической неврологии [1]. В последние годы все шире используются медико-психологические методы исследования больных рассеянным склерозом. Среди психодиагностических методик особое место принадлежит тесту многостороннего исследования личности — ММРІ [2, 3]. С помощью ММРІ можно получить информацию о сложных психологических проблемах больного, разграничить нормативное и аномальное психическое реагирование, определить индивидуально-типологические особенности личности, оценить степень психологической адаптации и сохранности компенсаторных механизмов. В литературе работ, касающихся исследований больных рассеянным склерозом с использованием метода ММРІ, немного [4–9]. Их анализ показывает, что все авторы в ходе реализации поставленных задач сталкиваются с проблемами репрезентативности групп больных рассеянным склерозом, клинической однородности изучаемых у них состояний, адекватных основ интерпретации результатов ММРІ, в том числе разграничения патопсихологического и психопатологического языка описания.

Целью настоящего исследования явилось психометрическое изучение особенностей психологического реагирования больных рассеянным склерозом.

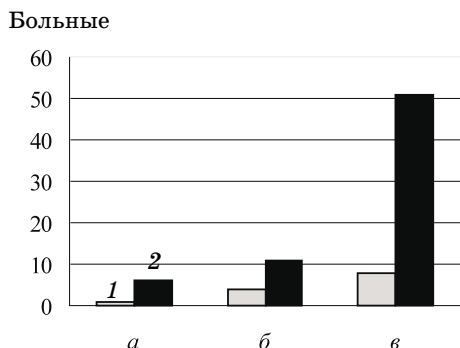
Объект и методы исследования. Проводилось сплошное клинико-неврологическое обследование стационарных больных рассеянным склерозом. Исключались больные с психоорганическим синдромом. Диагноз рассеянный склероз устанавливали на основании критериев Позера и общепринятых определений типа и тяжести данного заболевания [1]. Обследован 81 больной рассеянным склерозом (55 женщин

и 26 мужчин) в возрасте от 15 до 53 лет, средний возраст ($35,4 \pm 9,2$) лет. Продолжительность болезни составляла от 1 месяца до 26 лет, средняя длительность ($6,7 \pm 5,9$) лет. Статистическая обработка материала проводилась с помощью непараметрического критерия χ -квадрат.

Наряду с клинико-неврологическим методом использовали адаптированную методику ММРІ-377 [2]. Интерпретацию профилей ММРІ осуществляли в соответствии с традиционными критериями [2, 3]. По ведущей психологической тенденции выделяли три типа психического реагирования больных — гипостенический, стенический и смешанный двух уровней (адаптивный и дезадаптивный). Они отражали соответственно невротический, социально-поведенческий и психосоматический варианты дезадаптации [3].

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного исследования установлено, что у больных рассеянным склерозом наблюдаются все типы психологического реагирования двух уровней (рисунок). Профили дезадаптивного уровня наблюдались у 68 больных, адаптивного — у 13 ($84,0$ vs $16,0$ %, $p < 0,05$). В группе больных рассеянным склерозом с аномальными профилями ММРІ доминирует смешанный (дезадаптивный) тип психологического реагирования с преобладанием гипостенического варианта. По сравнению с ним стенический в сочетании с гипостеническим наблюдается значительно реже ($75,0$ vs $25,0$ %, $p < 0,05$). Выявленная закономерность сохранялась и в группе больных рассеянным склерозом с нормативными профилями ММРІ без признаков нарушения адаптации, однако это отражало адекватность, относительную гармоничность их личности с сохранностью защитно-компенсаторных механизмов.

Следует отметить, что у больных рассеянным склерозом наблюдаются разнообразные эмоционально-динамические паттерны психологического реагирования. Несмотря на прогрессивный характер заболевания, у части пациентов сохраняется психологическая



Распределение типов психологического реагирования больных рассеянным склерозом.

1 — адаптивные: а — гипостенический (n=1), б — стенический (n = 4), в — смешанный (n=8); 2 — дезадаптивные: а — гипостенический (n=6), б — стенический (n = 11), в — смешанный (n=51)

адаптация (13 чел.; 16,0 %). Однако, как правило, у больных рассеянным склерозом наблюдаются три типа психологического реагирования дезадаптивного уровня. Наиболее типичным для них является смешанный тип психологического реагирования, который характеризуется общим психическим перенапряжением, блокированием невротического и социально-поведенческого механизмов «отреагирования», что вызывает соматизацию

Список литературы

1. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. М.: Нефть и газ, 1997. 478 с.
2. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Рожанец Р.В. Методика многостороннего исследования личности в клинической медицине и психогигиене. М.: Медицина, 1976. 186 с.
3. Собчик Л.Н. СМЛ (ММРІ). Стандартизированный многофакторный метод исследования личности. СПб.: Речь, 2000. 220 с.
4. Мяловицька О.А., Гулкевич О.В., Лемберська О.П. Характеристика психоемоційних розладів у хворих на розсіяний склероз із застосуванням методики багатостороннього дослідження особи. Врач. дело 1999; 2: 91–93.
5. Алексеева Т.Г., Бойко А.Н., Гусев Е.И. Спектр нейропсихологических изменений при рассеянном склерозе. Журн. невропатол. и психиатр. 2000; 11: 15–20.
6. Молла-Заде А.Н. К вопросу о психических нарушениях при рассеянном склерозе. Азербайдж. мед. журн. 1984; 8: 24–28.
7. Мельникова Л.А., Дьяконова И.Н. Методика ММРІ в изучении психической деятельности больных рассеянным склерозом: Современные методы исследования в неврологии и психиатрии: Тез. докл. науч.-практ. конф. Курск, май 1977 г. Курск, 1977; Т. 1: 103–104.
8. Peyser J.M., Edwards K.R., Poser C.M. Psychological profiles in patients with multiple sclerosis. A preliminary investigation. Arch. Neurol. 1980; 37 (7): 437–440.
9. Peyser J.M., Edwards K.R., Poser C.M., Filskov S.B. (6) Cognitive function in patients with multiple sclerosis. Arch. Neurol. 1980; 37 (9): 577–579.
10. Клейменов В.Н., Терехова Н.Г., Синюшин А.И. Особенности механизмов психической адаптации у больных рассеянным склерозом: Нейроиммунология, нейроинфекция, демиелинизация. СПб.: Лики России, 1997: 9–12.
11. Ackerman K.D., Martino M., Heyman R. et al. Immunologic response to acute psychological stress in multiple sclerosis patients and controls. J. Neuroimmunol. 1996; 68: 85–94.

личностных конфликтов, трансформирует эмоциональную напряженность в психосоматический (биологический) паттерн дезадаптации [3]. Стенический тип психологического реагирования больных рассеянным склерозом характеризуется аномальным доминированием самореализации, снижением самоконтроля и социального опосредования их деятельности. Этот социально-поведенческий паттерн дезадаптации соотносится с гиперстеническими и/или возбудимыми патохарактерологическими состояниями. Гипостенический тип реагирования больных рассеянным склерозом проявляется аномальным ограничением самореализации, усилением самоконтроля и социального опосредования с интрапсихическим типом переживаний, что соотносится с кругом неврозоподобных расстройств и/или декомпенсацией личности в сторону тормозных характерологических состояний.

Обнаруженная закономерность к предпочтительному соматизированному реагированию больных рассеянным склерозом совпадает с выводами [5, 10, 11].

Выводы

1. Предпочтительное соматизированное реагирование больных рассеянным склерозом гипотетически свидетельствует в пользу психосоматической природы заболевания.

2. Распространенность аномальных типов психического реагирования у больных рассеянным склерозом предполагает их раннюю психодиагностику, адекватную психокоррекцию и психотерапию.

ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЛОГІЧНОГО РЕАГУВАННЯ ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ (ЗА ДАНИМИ ММРІ)

О.М. Дзюба, С.І. Михайленко, С.О. Труфанов

За допомогою методики багатостороннього дослідження особи (ММРІ-377) виконано клініко-психологічне обстеження 81 хворого на розсіяний склероз. Деадаптивні профілі спостерігались у 68 хворих, адаптивні — у 13 хворих. У групі хворих з аномальними профілями ММРІ домінує змішаний тип психологічного реагування з перевагою гіпостенічного варіанта. У порівнянні з ним стеничний і гіпостенічний типи спостерігаються значно рідше. Розповсюдженість аномальних типів психологічного реагування у хворих на розсіяний склероз припускає їхню ранню психодіагностику, адекватну психокорекцію й психотерапію.

Ключові слова: розсіяний склероз, тип психологічного реагування, психологічна адаптація, психокорекція.

PECULIARITIES OF PSYCHOLOGICAL RESPONSE IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS (BASED ON MMPI DATA)

A.N. Dzuba, S.I. Michailenko, E.A. Trufanov

The results of the clinical psychological examination of 81 multiple sclerosis patients were obtained with the help of Minnesota Multiphasic Personality Inventory. Disadaptive profiles are observed with 68 patients, adaptive profiles are observed with 13 patients. In the group of patients with anomalous profiles of MMPI, mixed type of psychological response dominates with the prevalence of hyposthenic variant. The sthenic and hyposthenic types are observed much more rarely in comparison with the mixed type. The prevalence of the anomalous types of psychological response in patients with multiple sclerosis presupposes their early psychodiagnostics, adequate psychocorrection and psychotherapy.

Key words: multiple sclerosis, type of psychological response, psychological adaptation, psychocorrection.

Поступила 18.06.02

ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНЫХ И ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ЭПИЛЕПСИЕЙ, ИМЕЮЩИХ ЦИКЛИЧЕСКУЮ ЗАВИСИМОСТЬ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИПАДКОВ

*Е.В. Лекомцева**Харьковский государственный медицинский университет*

Проведена оценка функционального состояния ВНС в разное время суток у 112 больных эпилепсией. Показано, что при эпилепсии имеет место дисфункция адаптационно-компенсаторных механизмов, проявляющаяся в изменении показателей вегетативного тонуса, вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности и ведущая к углублению эпилептогенного процесса. Установлено, что наиболее неблагоприятный вариант вегетативных нарушений — ваготонический, при котором наблюдалось наибольшее количество эпилептических приступов. Гормональные нарушения при эпилепсии развиваются вследствие расстройства центральной регуляции вегетативных функций. Припадки височной доли могут нарушать нормальную выработку гормонов. **Ключевые слова:** вегетативная нервная система, суточные ритмы, катамениальная эпилепсия, гормональные нарушения.

Эпилепсия является одной из актуальных проблем современной неврологии. Целью настоящего исследования являлось изучение функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) в разное время суток у больных эпилепсией, которые имеют циклическую зависимость в возникновении эпилептических припадков, для уточнения патогенетических механизмов заболевания, определения дополнительных диагностических и прогностических критериев его течения с учетом состояния ВНС. Одним из ярких примеров

циклической периодичности заболевания является катамениальная эпилепсия, при которой эпилептические пароксизмы совпадают с определенной фазой менструального цикла (МЦ). Отмечено влияние экзогенных и эндогенных факторов на течение и закономерности в возникновении эпилептических припадков в определенное время суток [1]. Изменение функции эндокринной системы может возникнуть под воздействием повторных эпилептических припадков, являющихся стрессорным фактором длительно проводимой ме-

дикаментозной терапии в результате нарушения центральной регуляции вегетативных функций при вовлечении в патологический процесс лимбической системы головного мозга. Регуляция гипофизарных функций со стороны центральной нервной системы может служить основой для понимания эндокринных и репродуктивных нарушений при эпилепсии [2].

Попытка проследить манифестацию вегетативных расстройств, рассматриваемых как результат «совмещения» имеющегося дефекта вегетативных регуляторных механизмов с определенным функциональным состоянием мозга, в зависимости от суточных ритмов отражает функционально-неврологический подход к анализу эпилептогенной патологии, цель которого — углубление представлений о патогенезе и поиск новых путей терапии [3].

Материал и методы. Обследовано 112 больных эпилепсией (59 женщин и 53 мужчины) в возрасте 18–47 лет, а также 46 здоровых испытуемых, составивших контрольную группу. У больных преобладали первично-генерализованные судорожные припадки, абсансы простые и сложные (абсансы автоматизмов, атонические абсансы), автоматизмы (автоматизмы еды, мимические, вербальные), приступы расстройства восприятия (психосенсорные). У 57 больных (50,89 %) отмечалось сочетание генерализованных судорожных и сложных парциальных припадков (сенсомоторные, с когнитивной симптоматикой). У 83 больных (74,11 %) наблюдались припадки в состоянии бодрствования: у 37 (33,04 %) эпилептические приступы наблюдались преимущественно в 1-й половине дня, у 46 (41,07 %) — во 2-й; у 29 (25,89 %) — эпилепсия сна, у 4 (3,57 %) — эпилептические приступы также и при пробуждении, у 17 (15,18 %) — при засыпании и у 39 больных (34,82 %) — припадки как в состоянии бодрствования, так и во сне. Во время обследования все больные принимали противосудорожные препараты: дифенин, карбамазепин (финлепсин), депакин (конвулекс). В межприступный период со стороны нервной системы отмечались рассеянные симптомы, в основном со стороны черепных нервов: легкая анизокория, скрытый легкий парез зрения, асимметрия мимических мышц, а также легкая пирамидная недостаточность. У 88 больных (78,57 %) отмечались симптомы вегетативно-сосудистой дисфункции: мраморный рисунок кожи кистей и стоп, акрогипергидроз, похолодание конечностей, чувство нехватки воздуха при волнении, быстрая утомляемость и др. У 52 больных (46,43 %) выявлялись характерные изменения психики: назойливость, вязкость мышления, пунктуальность. У 98 пациентов (87,5 %) при исследовании ЭЭГ в меж-

приступном периоде отмечены следующие эпилептиформные патологические изменения: пики, острые волны, пик-волновая активность, замедление основной активности фоновой записи.

Оценка функционального состояния ВНС была осуществлена с помощью функционально-динамического исследования вегетативного тонуса, вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности. Вегетативный тонус и вегетативная реактивность дают представление о гомеостатических возможностях организма, вегетативного обеспечения деятельности — об адаптивных механизмах. Изучение нарушений вегетативного (исходного) тонуса оценивали с помощью стандартизированной таблицы, разработанной в отделе патологии ВНС Московской медицинской академии [4]. Вегетативные показатели рассчитывали с помощью вегетативного индекса Кердо; межсистемные отношения — с помощью коэффициента Хильдебранта. Все отмеченные вегетативные показатели исследовали не только в покое, но и при нагрузках с целью уточнения вопросов вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности. Состояние вегетативной реактивности оценивали с помощью следующих проб: глазосердечного рефлекса (Даньини-Ашнера) и синокаротидного рефлекса (Чермака-Геринга). Исследование вегетативного обеспечения деятельности проводили с помощью проб положения — ортоклиностатическая проба по методу Сервита [5, 6]. Особенности функционального состояния ВНС определяли у больных эпилепсией при пробуждении, в 1-й половине дня, во 2-й, вечером и при засыпании [7]. За норму принимали показатели, полученные в контрольной группе.

Результаты. При исследовании функционального состояния ВНС в межприступный период выявлена вегетативная дисфункция у всех больных.

При исследовании физиологических показателей в состоянии расслабленного бодрствования у 37 (33,04 %) пациентов (34 женщины и 3 мужчины) с эпилептическими приступами преимущественно в 1-й половине дня, которые составили 1-ю клиническую группу, выявлено умеренное колебание исходного вегетативного тонуса с проявлением как симпатических, так и парасимпатических сдвигов — артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхания (ЧД). Однако эти колебания соответствовали общепринятым возрастным и половым нормам, что было обусловлено молодым возрастом пациентов (средний возраст — 26,7 лет) и непродолжительностью болезни (средняя длительность — 3,5 лет).

При проведении пробы Даньини–Ашнера, которая характеризуется уменьшением ЧСС через несколько секунд после надавливания на глазные яблоки, у 20 пациентов (54,05 %) в отличие от здоровых испытуемых зарегистрирована извращенная реакция в виде повышения ЧСС. Это можно расценивать как выраженную симпатическую реакцию. Установлено, что частота припадков и длительность заболевания прямо коррелируют с выраженностью нарушения при пробе Даньини–Ашнера. У больных с частотой эпилептических приступов от 3 раз в месяц (16 больных — 43,24 %) и более (9 больных — 24,32 %) и анамнезом болезни более 5 лет (21 пациент — 56,75 %) сдвиги интенсивнее по степени отклонения от исходных данных состояния эрготропных аппаратов контрольной группы.

С помощью ортоклиностатической пробы у 17 больных (45,94 %) установлено нормальное вегетативное обеспечение, у 4 (10,81 %) — недостаточное и у 16 (43,24 %) — избыточное. Выявлена четкая прямая корреляция между степенью выраженности изменения вегетативного обеспечения у этих больных и частотой эпилептических припадков. У больных с недостаточным и избыточным вегетативным обеспечением физической деятельности (20 больных — 54,05 %) частота эпилептических припадков была наибольшей — 5 раз в месяц.

При исследовании циркадиантных ритмов в межприступный период максимальные акрофазы основных показателей ЧСС, ЧД, АД и данных вегетативного тонуса, вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности у 20 больных (54,05 %) с эрготропной направленностью вегетативной регуляции функций отмечались в 15.00–18.00 ч; у 4 (10,81 %) с трофотропным преобладанием — в 12.00–15.00 ч, у 17 (45,94 %) — с эйтонией (полное вегетативное равновесие) — 9.00–14.00 ч. Поражение гипоталамо-гонадной системы наблюдалось у 28 больных. Больные предъявляли жалобы на ожирение (11 чел.), половые нарушения (21), нарушение менструального цикла (19). Отмечались также пастозность лица и конечностей (5), понижение температуры тела (3), бледность кожных покровов (18), гипотония (7), что является симптомами, присущими гипотиреозу. Обращало внимание то, что у 23 больных присутствует катамениальная эпилепсия (КЭ), частота припадков наиболее частой была за несколько дней до МЦ (12 женщин), у 9 — в период МЦ, у 2 — в период овуляции.

Наиболее выраженные изменения ВНС выявлены у больных с эпилептическими приступами, возникающими преимущественно во 2-й половине дня (2-я клиническая группа, 40 больных, из них 18 женщин и 22 мужчи-

ны). Исследование вегетативного тонуса отразило парасимпатическую направленность вегетативных функций в сердечно-сосудистой системе по фоновым показателям у 28 больных (60,87 %), а также внутрисистемный дисбаланс, проявляющийся отрицательным индексом Кердо, в большей степени выраженным у 15 больных (32,61 %) с анамнезом болезни более 7 лет. Исходный вегетативный тонус у 18 больных (39,18 %) соответствовал вегетативному тону в контрольной группе. При исследовании вегетативной реактивности выявлена тенденция к ее повышению (парасимпатикотония у 26 больных — 56,52 %), однако у 20 больных (43,47 %) отмечалась нормальная вегетативная реактивность. В нарушении вегетативного реагирования немалую дезорганизующую роль может играть эпилептический очаг, локализующийся в структурах лимбико-ретикулярного комплекса. В пользу этого свидетельствовали корреляция выраженности нарушений при пробе Даньини–Ашнера с частотой припадков (частота эпилептических приступов более 4 раз в месяц наблюдалась у 14 больных (30,43 %) с парасимпатикотонией) и отсутствие зависимости от характера припадков (судорожные, бессудорожные).

Анализ показал, что у большинства молодых пациентов с непродолжительным анамнезом болезни (31 больной — 67,39 % с анамнезом не более 5 лет) вегетативное обеспечение деятельности приближается к значению контрольной группы практически здоровых молодых людей. Однако у части больных (27 чел. — 58,69 %) сохранялась тенденция к избыточности, которая характеризовалась более выраженной длительностью возвращения ЧСС к исходной величине. У двух больных (4,43 %) отмечалось недостаточное вегетативное обеспечение, которое характеризовалось тем, что систолическое АД оставалось неизменным, а у одного больного (2,17 %) и диастолическое АД опускалось ниже исходного уровня. Выраженность изменений при ортостатической и клиностатической пробах коррелирует с частотой больших судорожных приступов, у 25 больных (54,34 %) с избыточным вегетативным обеспечением деятельности частота эпилептических припадков составляла 3–4 раза в месяц.

Исследование функционального состояния ВНС при пробуждении и при засыпании, в 1-й и 2-й половине дня, а также и вечером у этой группы больных показало, что максимальные акрофазы основных показателей вегетативного тонуса, вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности у 28 пациентов (60,87 %) с трофотропной направленностью вегетативной регуляции отмечались в 15.00–18.00 ч. Нейроэндокринные

нарушения встречались у 31 больного. У 18 женщин КЭ сочеталась с признаками нарушения функционального состояния щитовидной железы: сонливость (16 больных), апатия (12), гипокинезия (3), пастозность (7), у 7 больных отмечались признаки поражения системы гипофиз–надпочечники, что проявлялось избыточным оволосением (9), ожирением с отложением жира преимущественно в области живота и бедер (18).

Больные с эпилепсией сна и эпилептическими приступами при пробуждении и засыпании были объединены в одну общую группу из-за однонаправленности сдвигов при исследовании функционального состояния ВНС (3-я клиническая группа, 35 больных, из них 28 мужчин и 7 женщин). У всех больных этой группы выявлена парасимпатическая направленность вегетативного тонуса, больше выраженная у лиц с эпилепсией сна (21 чел. — 72,41 %). Данные исследования вегетативной реактивности свидетельствуют о повышенной вегетативной реактивности, то есть усилении парасимпатической активности: 21 больной с эпилепсией сна, 3 больных (10,34 %) с эпилептическими приступами при пробуждении и 11 больных (64,71 %) с приступами при засыпании. Пробы на вегетативное обеспечение деятельности в целом отражают недостаточное обеспечение как нарушение адаптации: у 19 больных (65,52 %) с эпилепсией сна, у 2 (6,89 %) с эпилептическими приступами при пробуждении и у 11 (64,71 %) — при засыпании.

Исследование суточных ритмов у больных с тропотропным преобладанием и эпилепсией сна (21 пациент — 72,41 %) выявило максимальные акрофазы основных показателей вегетативного тонуса, вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности в период 18.00–21.00 ч, у 3 больных (10,34 %) с приступами при пробуждении — 8.00–12.00 ч, у 11 (64,71 %) с эпилептическими приступами при засыпании — 18.00–21.00 ч. Больные предъявляли жалобы на ожирение (5 чел.), половые нарушения: гипосексуальность (22), гиперсексуальность (14), слабость (15), апатия (37), отечность (21), сонливость (18), гирсутизм (5), что клинически соответствует поражению системы гипофиз — железы внутренней секреции. У больных наблюдались те или иные гормональные нарушения разной степени выраженности.

Обсуждение результатов обследования. Согласно полученным данным для больных эпилепсией характерны парасимпатикотония, парасимпатическая направленность вегетативной реактивности и недостаточность вегетативного обеспечения физической деятельности. Показатели функционального состояния неспецифических систем мозга свидетельствуют

о пониженном уровне неспецифической мозговой активации. При сравнении данных всех групп больных выявлены некоторые различия. Оказалось, что у больных с эпилептическими приступами во 2-й половине дня и в ночное время имеет место определенная диссоциация состояния надсегментарных отделов ВНС. Эта диссоциация заключается в превалировании парасимпатических сдвигов вегетативного тонуса и вегетативной реактивности на фоне существующей недостаточности вегетативного обеспечения деятельности. У больных с приступами в 1-й половине дня парасимпатическая направленность выявлена при исследовании вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности, а также у меньшего количества пациентов — симпатическая реакция при исследовании вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения. На основании полученных данных можно сделать вывод, что при эпилепсии в целом преобладает парасимпатическая направленность вегетативной реактивности на фоне общей дефицитарной восходящей неспецифической активации мозга.

Имеются, однако, некоторые особенности состояния вегетативных функций в разное время суток: у больных с эпилептическими приступами в 1-й половине дня максимальные акрофазы основных показателей вегетативного тонуса, вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности наблюдались преимущественно в 2-й половине дня; больные с приступами, которые возникали преимущественно в 2-й половине дня имели наибольшие показатели функционального состояния ВНС в период 15.00–18.00 ч, у больных с эпилепсией сна, эпилептическими приступами при засыпании и при пробуждении — преимущественно в 18.00–21.00 ч.

Гормональные нарушения при эпилепсии развиваются вследствие расстройства центральной регуляции вегетативных функций. Височная доля связана с областями мозга, которые регулируют выработку гормонов (гипоталамус и гипофиз). Припадки височной доли могут нарушать нормальную выработку гормонов.

Вегетативные нарушения, ограничивая адаптивные возможности организма, могут оказывать значимое влияние на течение болезни в целом. Полученные данные указывают на необходимость коррекции психо вегетативных расстройств в процессе лечения больных эпилепсией.

Выводы

Нарушение функционального состояния ВНС в разное время суток является одним из значимых критериев в клинике болезни. Ха-

раактер и особенности вегетативных нарушений находятся в зависимости от частоты эпилептических приступов, времени их возникновения в течение дня и длительности анамнеза болезни. Вегетативные нарушения в течение дня и выявленные закономерности их корреляции с клиническим течением эпилепсии свидетельствуют о дезинтеграции функций неспецифических образований головного мозга и позволяют предполагать важность их участия в прогрессировании эпилептической болезни. Показатели состояния ВНС в разное время суток могут быть использованы как дополнительные прогностические критерии течения эпилепсии.

Прогностически наиболее неблагоприятным критерием течения болезни являлось парасимпатическое преобладание ВНС, при котором отмечалась наибольшая частота эпилептических приступов. У больных с анамнезом болезни более 7 лет выражены изменения функционального состояния ВНС, что связано с длительным существованием эпилептогенного очага и его неблагоприятным влиянием на лимбико-ретикулярный комплекс. Гормональные нарушения при эпилепсии развиваются вследствие расстройства центральной регуляции вегетативных функций. Припадки височной доли нарушают нормальную выработку гормонов.

Список литературы

1. Hagemann G., Bruehl C. Epilepsie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1998. 348 p.
2. Олейникова О.М. Клинико-нейрофизиологические особенности катамениальной эпилепсии и вторичной аменореи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. 18 с.
3. Hortia H. Epileptic seizures and sleep-wake rhythm. Clin. Neurophysiol 2001; 2: 106–108.
4. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. М.: Мед. информ. агентство, 2000. 752 с.
5. Феклина И.В. Вегетативные пароксизмы в структуре эпилептической болезни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 2000. 20 с.
6. Глейзер М.А., Карлов В.А. Вегетативная дисфункция у больных височной эпилепсией. Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова 1985; 3: 11–14.
7. Mendez M., Radtke R. Interactions between sleep and epilepsy. Clin. Neurophysiol. 2001; 2: 36–38.

ОСОБЛИВОСТІ ВЕГЕТАТИВНИХ І ЕНДОКРИННИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ, ЯКІ МАЮТЬ ЦИКЛІЧНУ ЗАЛЕЖНІСТЬ ВИНИКНЕННЯ ЕПІЛЕПТИЧНИХ НАПАДІВ

Є.В. Лекомцева

Проведена оцінка функціонального стану вегетативної нервової системи у різних час доби у 112 хворих на епілепсію. Показано, що при епілепсії спостерігається дисфункція адаптаційно-компенсаторних механізмів, яка виявляється у змінах показників вегетативного тону, вегетативної реактивності та вегетативного забезпечення діяльності і веде до поглиблення епілептичного процесу. Встановлено, що найбільш неблагополучний варіант вегетативних порушень — ваготонічний, при якому спостерігається найбільша кількість епілептичних нападів. Гормональні порушення виникають через розвиток порушень центральної регуляції вегетативних функцій. Напади скроневої долі можуть порушувати нормальне вироблення гормонів.

Ключові слова: вегетативна нервова система, добові ритми, катаменіальна епілепсія, гормональні розлади

PECULIARITIES OF VEGETATIVE AND ENDOCRINE DISORDERS IN EPILEPTICS WHO HAVE CYCLICAL DEPENDENCE IN APPEAR OF EPILEPTIC SEIZURES

E.V. Lekomtseva

The estimation of functional status of vegetative nervous system at different time of the day has been carried out in 112 epileptics. It was shown, that in epilepsy there exists dysfunction of adaptational-compensatory mechanisms manifesting in changing of vegetative tone, vegetative reaction and vegetative providing of action, leading to intensification of epileptic process. It was determined that the most unfavorable version of vegetative disorders was vagotonia, when the frequency of epileptic seizures were the most frequent. Hormone disorders were developing in epileptics owing to disorder of the central regulation of vegetative functions. The temple's seizures may break normal making of hormones.

Key words: vegetative nervous system, daily rhythms, catamenial epilepsy, hormone disorders.

Поступила 20.06.02

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНЫХ СДВИГОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Р.В. Капустин

*Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков
Харьковская областная клиническая больница*

Установлена роль нейрогормональной системы в патогенезе хронических нарушений мозгового кровообращения. У 60 больных с дисциркуляторной ангиоэнцефалопатией отмечается относительное гипертиреоидное состояние. Показатели соотношения Т4/Т3 можно использовать в клинике как прогностические и диагностические критерии стадий дисциркуляторной ангиоэнцефалопатии.

Ключевые слова: дисциркуляторная ангиоэнцефалопатия, тиреотропин, трийодтиронин, тироксин.

Цереброваскулярная патология является одной из актуальных проблем современной клинической неврологии [1].

Это связано, во-первых, с тем, что еще не до конца раскрыты патогенетические механизмы формирования и прогрессирования хронической цереброваскулярной патологии [2]. Во-вторых, несмотря на проводимую терапию этих нарушений, остается высоким процент осложнений и инвалидизации больных [3].

В решении проблем патогенеза, лечения и профилактики хронической недостаточности мозгового кровообращения большое значение придается изучению состояния нейрогормонального гомеостаза у таких больных [4]. Однако, несмотря на ряд исследований, посвященных этой проблеме, нерешенными остаются вопросы о нейрогормональных сдвигах при хронических цереброваскулярных нарушениях, зависимость выраженности этих нарушений от этиологии сосудистой патологии головного мозга, а также вопросы медикаментозной коррекции названных сдвигов [5].

Целью данной работы явилось изучение роли нейрогормонального гомеостаза в патогенезе хронической цереброваскулярной патологии, обусловленной гипертонической болезнью и атеросклерозом.

Объект и методы. Обследовано 60 больных с хронической цереброваскулярной патологией (30 мужчин и 30 женщин) в возрасте 50–60 лет.

При постановке диагноза учитывалась полнота клинических и параклинических обследований. Стадию заболевания определяли в соответствии с классификацией А.Э. Радзевича [6].

У 30 пациентов (15 мужчин и 15 женщин) диагностирована дисциркуляторная ангиоэнцефалопатия второй стадии, обусловленная

согласно классификации ВОЗ гипертонической болезнью второй — третьей стадии [7] — 1-я клиническая группа. У остальных 30 больных (15 мужчин и 15 женщин) была диагностирована дисциркуляторная ангиоэнцефалопатия второй стадии, которая согласно классификации А.Л. Мясникова и А.М. Вихтер (1975) развилась на фоне атеросклероза второй стадии [8]. Эти больные вошли во 2-ю клиническую группу.

Группу контроля составили 30 практически здоровых людей.

В крови обследуемых пациентов радиоиммунологическим методом с помощью стандартных наборов (РИО) производства Беларуси определяли содержание тиреотропина (ТТГ), трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4).

Результаты и их обсуждение. Средние величины исследуемых показателей у больных с хронической цереброваскулярной патологией представлены в таблице.

Данные, приведенные в таблице, свидетельствуют о расстройстве гипофизарно-тиреоидных взаимоотношений при хронической цереброваскулярной патологии. Однако степень и характер этих изменений неоднозначны.

Было выявлено повышение содержания гормонов щитовидной железы в крови пациентов обеих клинических групп, что обуславливает нарушения соотношения Т4/Т3.

Полученные значения концентрации тиреотропных гормонов указывают на относительное гипертиреоидное состояние, что, возможно, связано с некоординированной деятельностью гипофизарно-тиреоидной системы у больных с дисциркуляторной ангиоэнцефалопатией [4]. Причем, в группе больных с хронической сосудистой патологией, обусловленной атеросклерозом, концентрации тиреотроп-

Концентрация тиреотропных гормонов у больных с дисциркуляторной ангиоэнцефалопатией

Вещество	Группа		
	контрольная	1-я	2-я
ТТГ, мкг/л	1,18±0,10	1,4±0,1	3,2±1,1
Т3, нмоль/л	0,77±0,20	1,1±0,1	1,4±0,3
Т4, нмоль/л	105,0±4,7	107±2	109±1
Соотношение Т4/Т3	131	98	77

ных гормонов превышали таковые в группе больных с цереброваскулярной патологией, вызванной гипертонической болезнью.

Следует отметить тот факт, что средние значения соотношения Т4/Т3 могут выступать в качестве прогностико-диагностических критериев цереброваскулярных нарушений в зависимости от тяжести их течения, а также этиологического фактора.

Так, у больных с дисциркуляторной ангиоэнцефалопатией второй стадии, обусловленной как гипертонической болезнью, так и атеросклерозом, среднее значение соотношения Т4/Т3 ниже, чем в контрольной группе ($p > 0,05$).

Гормоны щитовидной железы в организме человека влияют на скорость основного обмена, стимулируют синтез белка, влияют на окислительное фосфорилирование, усиливают действие инсулина, повышают метаболизм углеводов, участвуют в синтезе жирных кислот и холестерина, в активации симпатoadреналовой системы, а также в синтезе кальцево-калиево-натриевой АТФазы, простагландинов и цАМФ. В эксперименте доказана патологическая роль гормонов щитовидной железы в формировании гипертрофии миокарда, длительной вазоконстрикции и затруд-

нении артериального и венозного кровообращения [9].

Таким образом, относительное гипертиреоидное состояние у больных с хроническими цереброваскулярными нарушениями обусловливает нарушения церебротиреоидных взаимоотношений, усугубляет церебральную вазопатию, что приводит к прогрессированию хронической гипоксии мозговой ткани и нарушению микроциркуляции. Прогрессирование гипертрофии миокарда, которая сама по себе является патологическим состоянием, ведет к снижению оксигенации тканей и усугублению процессов гипоксии.

Выводы

1. У больных с цереброваскулярной патологией, обусловленной гипертонической болезнью и атеросклерозом, выявлено нарушение гипофизарно-тиреоидных взаимоотношений в виде относительного гипертиреоидного состояния.

2. Показатели соотношения Т4/Т3 можно использовать в качестве диагностических и прогностических критериев хронических цереброваскулярных нарушений, обусловленных как гипертонической болезнью, так и атеросклерозом.

Список литературы

1. Шпрах В.В., Бурдуковская Н.Л., Капанидзе Л.В., Михалевич И.М. Варианты клинического течения дисциркуляторной энцефалопатии и значение некоторых факторов риска. Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова 1993; 7: 18–22.
2. Бурцев Е.М. Дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия. Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова 1998; 98: 45–48.
3. 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.
4. Верулашвили И.В. Корреляционный анализ структурных связей нейроэндокринной системы при цереброваскулярной патологии, обусловленной гипертонической болезнью. Сабчота медицина 1985; 5: 46.
5. Волошин П.В., Мерцалов В.С. Функциональное состояние нейроэндокринной системы у больных гипертонической ангиоэнцефалопатией. Тбилиси: Медицина, 1990. 106 с.
6. Радзевич А.Э. Ишемические поражения головного мозга. Харьк. мед. журн. 1996; 6: 553-566.
7. Малая Л.Т., Хворостинка В.Н. Терапия. Харьков: Факт, 2001. 1030 с.
8. Ганджа И.М. Атеросклероз. Врач. дело 1997; 7: 3–8.
9. Малая Л.Т. Хроническая недостаточность кровообращения. Харьков: Основа, 1997. 535 с.

ПАТОГЕНЕТИЧНА ТА ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ГІПОФІЗАРНО-ТИРЕОЇДНИХ ЗМІН ПРИ ХРОНІЧНІЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНІЙ ПАТОЛОГІЇ***Р.В. Капустін***

Встановлено роль нейрогормональної системи в патогенезі хронічних порушень мозкового кровообігу. У 60 хворих на дисциркуляторну ангіоенцефалопатію відмічається відносний гіпертиреоїдний стан. Показники відношення Т4/Т3 можна використовувати як прогностичний та діагностичний критерій стадій дисциркуляторної ангіоенцефалопатії.

Ключові слова: дисциркуляторна ангіоенцефалопатія, тиреотропін, тироксин, трийодтиронін.

PATHOGENETIC AND PROGNOSTIC THE IMPORTANCE HYPOPHYSIS-THYROIDS SHIFTS AT CHRONIC CEREBROVASCULAR PATHOLOGIES***R.V. Kapustin***

The neurohormonic system participate in the development disturbed cerebral circulation. In the 60 patients with the hypertensive encephalopathy relation T4/T3 to be able use that the prognostic and diagnostic signs of hypertensive encephalopathy.

Key words: hypertensive encephalopathy, thyroid-stimulating hormone, thyroxin, tryiodotyronin.

Поступила 16.01.03

ВЗАИМОСВЯЗЬ АКТИВНОСТИ ФНО- α С НАРУШЕНИЯМИ В СИСТЕМЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ БОЛЬНЫХ С НАЧАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ***В.А. Малахов******Харьковская медицинская академия последипломного образования***

Исследована активность фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α) в крови у больных с начальной цереброваскулярной патологией в сопоставлении с дисгемическими явлениями в церебральном микроциркуляторном русле по данным биомикроскопии конъюнктивы. Показано, что по мере прогрессирования заболевания нарастают уровень ФНО- α и дисгемические микроциркуляторные нарушения. Сделано предположение, что нарастание уровня ФНО- α приводит к ремоделированию церебрального микроциркуляторного русла.

Ключевые слова: микроциркуляция, фактор некроза опухолей альфа, цереброваскулярная патология.

Фактор некроза опухолей альфа стал известен с 70-х годов XX ст. после экспериментов Lloyd. На сегодняшний день общепризнано, что ФНО- α — это провоспалительный цитокин, имеющий большой диапазон биоактивности в различных клетках и тканях [1]. Эффекты ФНО- α могут быть и благоприятными, и негативными в зависимости от количества, местоположения, локального действия ФНО-связывающих белков и отдельных цитокинов или гормонов, находящихся в микроокружении [2–5].

ФНО- α — относительно небольшая полипептидная молекула, которая продуцируется активированными клетками в ответ на различные стимулы. Известны два вида ФНО: ФНО- α (кахектин) и ФНО- β (лимфотоксин) [2–5]. Ранее нами показано, что сосудистый эндотелий высокочувствителен к ФНО- α , причем цитотоксический эффект обусловлен в основном индукцией внутриклеточного образования активных форм кислорода, инициирующих свободнорадикальные образования [1, 6].

Так как сосудистый эндотелий *in vivo* часто подвергается смене состояний ишемия–реперфузия, сопровождающих как артериальную гипертензию, так церебральный атеросклероз, которые вызывают ишемию головного мозга, то при таких ситуациях в крови возрастает уровень ФНО- α [2–5], а в эндотелии — продукция активных форм кислорода [7]. Одним из факторов увеличения уровня ФНО- α может являться гемодинамическая перегрузка и нарушения в системе микроциркуляции [3].

В связи со сказанным целью настоящей работы явилось изучение уровня ФНО- α в крови и его корреляции с нарушениями в системе микроциркуляции у больных с начальной цереброваскулярной патологией.

Материал и методы. Обследовано 22 больных с начальной цереброваскулярной патологией атеросклеротического и гипертонического генезов в возрасте от 52 до 60 лет (12 мужчин, 10 женщин). Больных с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения

мозга было 11, с дисциркуляторной энцефалопатией I стадии — 11 (согласно критериям Е.В. Шмидта [7]). Контрольную группу составили 10 здоровых лиц.

У больных начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга ведущим в клинической картине был синдром вегетативно-сосудистой дистонии, а у больных начальной дисциркуляторной энцефалопатией в неврологическом статусе определялась рассеянная микроочаговая симптоматика, чаще мезенцефальная недостаточность и синдром вегетативной дисфункции.

Определение ФНО- α проводилось иммуноферментным методом с использованием набора «ProCon TNF- α » (производство ООО «Протеиновый контур», г. С.-Петербург, Россия). Изучение состояния микроциркуляции проводили методом биомикроскопии бульбарной конъюнктивы [6].

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов исследования микроциркуляции позволяет говорить, что периваскулярные, сосудистые и внутрисосудистые изменения микроциркуляции нарастают по мере прогрессирования хронической церебральной ишемии, от начальных проявлений недостаточности кровоснабжения головного мозга до начальной дисциркуляторной энцефалопатии (таблица). Нарастание периваскулярных изменений свидетельствует о формировании обменно-дистрофических нарушений в стенках микрососудов, в том числе в эндотелии. По мере прогрессирования заболевания у больных начальной дисциркуляторной энцефалопатией нарастают изменения морфометрических показателей микрососудов, что выразилось их извитостью, неравномерностью калиб-

ра, наличием микроаневризм, уменьшением диаметра артериол и плотности функционирующих капилляров, расширением венул. Внутрисосудистые изменения также становились более выраженными по мере прогрессирования хронической церебральной ишемии и выражались снижением кровотока, а также развитием внутрисосудистой агрегации клеток крови в венах и капиллярах (Sludge syndrome). Описанные изменения свидетельствуют о том, что при нарастании стадии заболевания становятся более выраженными периваскулярные, сосудистые и внутрисосудистые изменения, уменьшается плотность функционирующих капилляров. Выявленные микроциркуляторные нарушения носят системный характер, коррелируют со стадией заболевания и говорят о наличии прогрессирующей церебральной ишемии. Нарушения в микроциркуляторном русле могут появляться намного раньше, чем в других органах и системах. Нарушения микроциркуляции в бульбарной конъюнктиве являются практически облигатными при начальной цереброваскулярной патологии.

По мере прогрессирования цереброваскулярной патологии нарастает уровень ФНО- α в плазме крови: у больных начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга он составляет ($54,89 \pm 17,05$) пг/мл, дисциркуляторной энцефалопатией — ($97,72 \pm 28,39$) пг/мл ($p < 0,05$). Это в известной степени отражает уровень эндотелиальных нарушений [6–9].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что морфологические характеристики эндотелия и активности ФНО- α отражают характер микроциркуля-

Показатели микроциркуляции и активности ФНО- α в плазме крови больных начальной цереброваскулярной патологией и в контроле

Показатель микроциркуляции	Контрольная группа (n=10)	НПНКМ (n=11)	ДЭ I ст. (n=11)
Периваскулярный индекс, баллы	0,18 \pm 0,02	0,45 \pm 0,02*	0,61 \pm 0,07*
Сосудистый индекс, баллы	2,82 \pm 0,11	6,0 \pm 0,15*	6,55 \pm 0,13*
Внутрисосудистый индекс, баллы	0,66 \pm 0,08	3,3 \pm 0,1*	3,55 \pm 0,08*
Общий конъюнктивальный индекс, баллы	4,66 \pm 0,18	10,0 \pm 0,3*	12,5 \pm 0,18*
Диаметр артериол, мкм	24,16 \pm 0,23	22,2 \pm 0,45	18,0 \pm 0,66*
Диаметр венул, мкм	32,96 \pm 0,28	38,55 \pm 0,4	40,63 \pm 0,36*
Артериовенулярное соотношение	0,73 \pm 0,04	0,55 \pm 0,05*	0,45 \pm 0,07*
Кол-во капилляров на 1 мм ²	20,95 \pm 0,18	18,63 \pm 0,25*	14,0 \pm 0,2*
ФНО- α	37,7 \pm 2,8	67,9 \pm 11,2*	86,7 \pm 12,6*

Примечания: 1. * $p < 0,05$.

2. НПНКМ — начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга; ДЭ — дисциркуляторная энцефалопатия.

торных нарушений, в частности внутрисосудистых изменений. При проведении корреляционного анализа установлено, что имелась положительная корреляционная связь между ФНО- α и сосудистым индексом ($r=+0,05$).

Таким образом, установлено, что, с одной стороны, нарушения в системе микроцирку-

ляции приводят к увеличению активности ФНО- α , с другой — ФНО- α приводит к изменению функционального состояния эндотелия и ремоделированию церебрального микроциркуляторного русла, то есть патогенетический сценарий развивается по типу порочного круга.

Список литературы

1. Малахов В.А. Начальные формы цереброваскулярной патологии. Харьков: Основа, 1997. 188 с.
2. Cairns C.B., Panacek E.A., Harken A.N., Banerjee A. Bench to bedside: Tumor necrosis factor alpha: from inflammation to resuscitation. Acad. Emer. Med. 2000; 27: 930–941.
3. Ferrari R. Tumor necrosis factor in CHF: a double facet cytokine. Cardiovasc. Res. 1998; 37: 554–559.
4. Szatmary Z. Tumor necrosis factor alpha: molecular-biological aspects (minireview). Neoplasma 1999; 46 (5): 257–266.
5. Vilcek S., Lee T.H. Tumor necrosis factor: new insights into the molecular mechanisms of its multiple actions. J. Biol. Chem. 1991; 266: 7313–7316.
6. Малахов В.А., Белоус А.М., Пасюра И.Н., Дорошенко Г.И. Клеточно-метаболические аспекты патогенеза, лечения и профилактики хронических церебральных ишемий и нейродегенеративных процессов. Харьков: Ранок, 1999. 172 с.
7. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. Журн. неврол. и психиатр. 1985; 5: 2–7.
8. Болдырев А.А. Парадоксы окислительного метаболизма мозга. Биохимия 1995; 60, 9:1536–1542.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК АКТИВНОСТІ ФНП- α З ПОРУШЕННЯМИ В СИСТЕМІ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ ХВОРИХ З ПОЧАТКОВОЮ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

В.О. Малахов

Досліджено активність фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α) в крові у хворих з початковою цереброваскулярною патологією в зіставленні з дисгемічними явищами в церебральному мікроциркуляторному руслі. Показано, що в міру прогресування захворювання зростають рівень ФНП- α і дисгемічні мікроциркуляторні порушення. Зроблено припущення, що наростання рівня ФНП- α приводить до ремодельовання церебрального мікроциркуляторного русла.

Ключові слова: мікроциркуляція, фактор некрозу пухлин альфа, цереброваскулярна патологія

CORRELATION BETWEEN ACTIVITY FNT- α IN SYSTEM MICROCIRCULATION OF PATIENTS WITH PRIMARY CEREBROVASCULAR PATHOLOGY

V.A. Malakhov

It was studied the level of factor necrosis tumor α (FNT- α) in blood of the patients con initial cerebrovascular pathology in comparison with dyshemic phenomenons in cerebral microcirculatory bed. The level FNT- α and dyshemic microcirculatory violations increases for progress the disease. It was assume that an increase of a level FNT- α lead to resumption of cerebral microcirculatory bed.

Key words: microcirculation, factor necrosis tumor α , cerebrovascular pathology.

Поступила 28.11.02

ОСОБЛИВОСТІ БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ, ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ І МЕХАНІЗМІВ АДАПТАЦІЇ У ОСІБ, ЩО ВЖИВАЛИ ЕФЕДРИНОПОДІБНІ ПСИХОСТИМУЛЯТОРИ НА ОСНОВІ ПРЕПАРАТІВ «ЕФЕКТ» І «КОЛДЕКТ»

І.Л. Левченко

Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України, м. Харків

Проведено комп'ютерне дослідження ЕЕГ, зорових викликаних потенціалів і кардіоінтервалографії у 12 осіб, що вживали ефедриноподібні психостимулятори, виготовлені на основі препаратів «Ефект» і «Колдект». Виявлено суттєві порушення церебрального гомеостазу і вегетативної регуляції, преморбідні особливості біоелектричної активності, що формують залежність від психоактивних речовин.

Ключові слова: ефедриноподібні психостимулятори, церебральний гомеостаз, вегетативна регуляція.

Складна ситуація щодо хронічного стресу в суспільстві зумовлює поширення низки негативних явищ, до яких належить зловживання психоактивними речовинами. Розповсюдженість в останні 2–3 роки кустарно виготовлених психостимуляторів пояснюється легкою доступністю комплексних препаратів від застуди «Ефект» і «Колдект», що містять ефедрин, і відтворюваністю рецептури приготування [1]. Навіть короткотривале вживання кустарних психостимуляторів може призвести до незворотних і прогресуючих органічних змін: паркінсоноподібного синдрому, загальмованості, розладів когнітивних функцій, і ці зміни ведуть до інвалідизації молодого, працездатного контингенту хворих, їх соціальної дезінтеграції [1]. Дослідження нейрофізіологічних особливостей, у тому числі біоелектричної активності, церебрального гомеостазу і механізмів адаптації в основному стосуються осіб, що страждають на алкоголізм [2]. Але ці аспекти у осіб, що вживали кустарно виготовлені психостимулятори, за даними літератури, практично не вивчені. Тому нами проведено пілотне вивчення стану центральних механізмів регуляції у цих хворих із застосуванням сучасних комп'ютерних технологій: частотно-амплітудного картування, спектрального аналізу ЕЕГ, викликаних потенціалів (ВП) і варіабельності серцевого ритму (ВСР). ВП розглядаються як перехідна відповідь системи, пов'язаної з гомеостатичним регулюванням, і відображають стан активуючих систем регулярної формації стовбура, корково-підкоркових відносин [3, 4]. Будь-який несприятливий вплив на організм може спричиняти ситуацію хронічного стресу

з порушенням гомеостатичних функцій, які належать до «компетенції» вегетативної нервової системи (ВНС). Сучасною методологією та «золотим стандартом» для функціональної оцінки ВНС, зокрема її симпатичної та парасимпатичної ланок, є дослідження ВСР — кардіоінтервалографія (КІГ) [5].

Метою дослідження було вивчення функціонального стану ЦНС, церебральних адаптаційно-гомеостатичних механізмів за допомогою ЕЕГ, зорових викликаних потенціалів (ЗВП), КІГ у хворих, які вживали кустарні ефедриноподібні психостимулятори на основі препаратів «Ефект» і «Колдект».

Методи дослідження. Вивчення біоелектричної активності мозку (ЕЕГ) і довголатентних зорових викликаних потенціалів (ЗВП) на спалахову стимуляцію із застосуванням світлодіодного засвіту з пропусканням проводилось за допомогою діагностичного комплексу DX-NT 32 (фірми DX-complexes, м. Харків) з 16-канальним посилювачем біосигналів. Аналіз ЕЕГ виконували за загальноприйнятими принципами [4] з візуальною оцінкою ЕЕГ-патернів, спектральним аналізом, частотно-амплітудним картуванням, комп'ютерним аналізом спайкової активності. Оцінювали час затримки відповіді, латентний період, амплітуду основних піків ЗВП у потиличних відведеннях, форму основного позитивно-негативного комплексу і хвилі післядії. ВСР вивчали за допомогою кардіоканалу діагностичного комплексу «Regina 2000» фірми DX-complexes у другому стандартному кардіологічному відведенні. Запис ЕКГ проводили протягом не менше 5 хв у горизонтальному положенні (вихідний тонус ВНС) і при кліноортостатичному

навантаженні (вегетативне забезпечення діяльності). Обчислювали такі показники КІГ, мс: MRR — середнє значення кардіоінтервалів; SDRR — середньоквадратичне відхилення RR інтервалів; MSD — середнє значення середньоквадратичного відхилення; r-MSSD — квадратний корінь із суми квадратів різниць величин послідовних пар інтервалів RR; pNN 50 — частка серцевих циклів у відсотках, різниця між якими була 50 мс.

Показники SDRR, r-MSSD, pNN50 свідчать про варіабельність серцевого ритму, їхнє підвищення спостерігається при зростанні вагусної активності, а зниження — симпатичної [5]. Для оцінки даних КІГ у обстежених хворих користувалися нормальними значеннями параметрів ВСД при 5-хвилинному запису, які прийняті робочою групою Європейської кардіологічної спілки та Північноамериканської спілки стимуляції і електрофізіології (1996 р.) у модифікації робочої групи медичного радіологічного наукового центру РАМН [6].

Результати та їх обговорення. ЕЕГ-дослідження проведені 12 хворим. Під час візуальної оцінки, спектрального аналізу і ЕЕГ-картуванні звертало на себе увагу зниження загального рівня біопотенціалів головного мозку у 9 хворих (74,7 %), причому у 5 із них (41,5 %) відмічений низькоамплітудний (до 30 мкВ), дезорганізований ритм, а у 4 (33,2 %) зареєстрований «плоский» патерн ЕЕГ з максимумальною амплітудою не вище 20 мкВ. У значній кількості хворих (8; 66,4 %) була згладженість зональних різниць, а майже у половини (6; 49,8 %) тета-ритм був домінуючим. У 8 (66,4 %) осіб спостерігалась неадекватна відповідь на відкриття очей — невизначена реакція десинхронізації або «arousal» і недостатня реакція засвоєння при ритмічній фотостимуляції. Це свідчило про недостатність неспецифічних активуючих систем ретикулярної формації мозку. За даними [4], ознаки дефіциту неспецифічних впливів у вигляді реакції активації було виявлено у дорослих молодого віку з соціопатичною поведінкою, а надмірна кількість тета-ритму як прояв нейрофізіологічної незрілості мозку також може спостерігатися у таких осіб. Таким чином, наші дані про недостатність активуючих систем на тлі нейрофізіологічної незрілості в осіб, що зловживали кустарними психостимуляторами, збігаються з літературними. Зацікавленість діенцефалостовбурових структур (переважно гіпоталамо-мезенцефальних) у 5 (41,5 %) обстежених проявлялась у вигляді спалахів середньо- і високоамплітудних несинхронних неритмічних тета- і дельта-хвиль, у 2 (16,6 %) хворих спостерігались спалахи гострих хвиль і гіперсинхронних альфа-подібних коливань (зміни ірритативного характеру).

У меншій частині обстежених (2; 16,6 %) виявлений гіперергічний патерн нейрофізіологічної регуляції у вигляді підвищеного індексу швидких ритмів з тенденцією до гіперсинхронізації та проведенням альфа-ритму в передні відведення, а ще у 4 пацієнтів (33,2 %) — ознаки глибоко-підкоркової ірритатії, що збігалось з клінікою екстрапірамідних порушень у структурі токсичної енцефалопатії. Важливою, на нашу думку, ЕЕГ-знахідкою була локальна патологія. Так, у 6 (49,8 %) обстежених спостерігались епохи сповільнення ритму в скроневих ділянках, переважно справа (у 5 — 41,5 % хворих). У 7 обстежених (58,1 %) зареєстрована локальна пароксизмальна активність: спайки, поліспайки, комплекси «спайк-хвиля», також переважно в правій скроневій ділянці (у 6 — 49,8 % обстежених). На нашу думку, така локальна патологія свідчить про «зацікавленість» глибоких скроневих відділів, які відповідають за потяги, нахили. За даними [7], виявлений зв'язок між правою півкулею та негативними емоційними станами, зниженням механізмів психологічного захисту, адаптивною саморегуляцією та схильністю до фрустрації. Також права півкуля домінує в психовегетативних реакціях. Таким чином, у обстеженого контингенту вказані зміни можуть бути преморбідним тлом, на якому розгортаються патологічні адикції, порушення надсегментарної вегетативної регуляції.

Дослідження викликаної активності мозку (ЗВП) також проведено 12 хворим. Дані про пікову латентність і амплітуду наведені в табл. 1. За відповіддю на сенсорну зорову стимуляцію було виділено два типи реакцій. У 3 обстежених (24,8 %) виявлено гіперболізований, гіперергічний тип відповіді. Спостерігалось скорочення міжпікової латентності, збільшення загальної амплітуди основного піка Р100 до 12–13 мкВ при збереженій формі відповіді. Але у більшості хворих (9; 74,7 %)

Таблиця 1. Латентність і амплітуда основних піків викликаних зорових потенціалів (ЗПВ) у обстежених хворих, n=12 (M±m)

Пік ЗПВ	Латентність, мс	Амплітуда, мкВ
N1	59,08±27,27	2,87±4,11
P1	107,83±26,33	3,950±2,898
N2	136,00±55,80	1,380±0,181
P2	195,67±59,14	3,720±3,305
N3	233,90±54,14	2,300±2,102
P3	275,90±74,35	1,030±0,107

Примітка. N — негативний компонент ЗВП; P — позитивний компонент ЗВП.

виявлено інший тип реакції — деформація і слабе виділення основного позитивно-негативного компонента, яка у 4 обстежених (33,2 %) поєднувалась з подовженням міжпіковою латентності, особливо між ранніми і пізними компонентами P1-N2 до 60–116 мс і зниженням амплітуди усіх компонентів у 5 (41,5 %) обстежених. У 5 хворих (41,5 %) спостерігалось запізнення часу повернення ЗВП до вихідного рівня (пізні компоненти викликалися до 383–511 мс). Це поєднувалось з грубою деформацією ранніх компонентів і спостерігалось у пацієнтів зі спайковою активністю і спалахами гострих хвиль на ЕЕГ.

У половини обстежених хворих (49,8 %) зареєстрована екзальтація пізніх піків і їх амплітудна перевага над ранніми компонентами. Така екзальтація пізніх компонентів також спостерігалась у хворих з пароксизмальною активністю на ЕЕГ.

Відомо, що ЗВП на спалаховий патерн відображає рівень активації, процеси вищої нервової діяльності [3]. Пізні компоненти ЗВП відбивають умови обробки мозком стимулу, що подається. Час повернення до вихідного рівня шуму свідчить про якість гомеостатичних процесів і може зростати у хворих на підкоркову деменцію [3]. За даними табл. 1, у середньому по групі спостерігалось зниження амплітуди основних піків ЗВП і «вирівнювання» амплітуд ранніх і пізніх компонентів відповіді. На нашу думку, це свідчило про недостатність активуючих впливів ретикулярної формації мозку, а це, за даними літератури, є основою когнітивних розладів при корковому варіанті деменції [3]. Ці зміни гомеостатичних функцій зумовлюють інертність, аспонтанність, апатію, порушення уваги. Таким чином, у обстежених осіб спостерігалось зниження неспецифічних церебральних гомеостатичних механізмів внаслідок надсегментарної вегетативної дисрегуляції та наявні або субклінічні розлади когнітивних функцій, за даними ЗВП.

Аналіз варіабельності серцевого ритму проведений 9 хворим. Показники кардіоінтервалографії у обстежених наведені в табл. 2.

Таблиця 2. Показники кардіоінтервалографії у обстежених хворих, $n=9$ ($M \pm t$)

Показник	У спокої	При ортостатичному навантаженні
MRR, мс	680,9±117,31	591,56±125,43
SDRR, мс	38,77±29,09	45,91±27,01
MSD, мс	0,31±0,22	0,410±0,276
r-MSSD, мс	38,93±46,44	43,35±31,55
pNN50, %	3,94±6,73	1,69±1,13

Аналіз даних КІГ у спокої показав нормотонічну спрямованість вихідного тону ВНС у цілому по групі. Парасимпатичний тип КІГ, за даними показників SDRR і r-MSSD, виявлений у двох хворих (22,2 %), pNN50 — у одного (11,1 %), симпатичний тип не спостерігався у жодного хворого. При ортостатичному навантаженні в цілому по групі виявлена парасимпатикотонія, за даними показників SDRR і r-MSSD, та нормотонія — pNN50. Нормальна симпатикотонічна вегетативна реактивність, як за даними SDRR, так і даними pNN50, спостерігалась лише у одного хворого (11,1 %); у трьох (33,3 %) обстежених за даними SDRR, у п'яти (55,5 %) — r-MSSD і у восьми (88,8 %) — pNN50 тону ВНС при ортостатичному навантаженні залишився нормотонічним, а у п'яти, за даними SDRR, та у чотирьох (44,4 %), за даними r-MSSD, виявлена парасимпатикотонія. Таким чином, незважаючи на нормальні показники ВНС у спокої, при ортостатичному навантаженні у переважній більшості хворих спостерігалось зростання ВСР, що свідчило про недостатню активацію симпатичної ланки ВНС, та прихований зрив адаптації при вживанні кустарних ефедриноподібних психостимуляторів.

Висновки

1. У хворих, які вживали кустарно виготовлені ефедриноподібні психостимулятори, за даними ЕЕГ, виявлені суттєві зміни нейродинаміки у вигляді недостатності неспецифічної активуючої системи мозку, дисфункції діенцефалостовбурових структур, іритації глибинних структур, що збігається з клінічною картиною мультисистемного ураження ЦНС.

2. Зацікавленість скроневих (переважно правих) і глибинних відділів може свідчити про залучення лімбіко-ретикулярних структур до патологічного процесу на фоні нейрофізіологічної незрілості. Можна зробити припущення про порушене преморбідне тло (наслідки пре- і перинатальних, інфекційних та інших несприятливих подій), на якому формуються аномальні форми поведінки, патологічні потяги та залежність від психостимулюючих речовин. Але ці висновки не є остаточними і потребують більш ретельної перевірки.

3. Аналіз викликаної активності мозку, реакції на сенсорну стимуляцію (ЗВП) показав порушення мозкових гомеостатичних механізмів, когнітивних функцій у пацієнтів, які вживали кустарні ефедриноподібні психостимулятори.

4. Незважаючи на нормальні показники вихідного вегетативного тону у хворих, що вживали кустарні ефедриноподібні психостимулятори, при ортостатичному навантаженні

у переважної більшості їх спостерігалось зростання ВСР, що свідчило про недостатню ак-

тивацію симпатичної ланки ВНС і прихований зрив адаптації.

Список літератури

1. Волошина Н.П., Тайцлин В.И., Линский И.В. и др. Психические и неврологические расстройства вследствие употребления психостимуляторов кустарного изготовления, получаемых из препарата «Эффект». Укр. вісник психоневрології 2000; 8, 2 (24): 74–76.
2. Свидерская Н.Е., Глазкова В.А., Агаронов В.Р., Аболмасова О.Б. Динамика ЭЭГ-показателей при алкогольном абстинентном состоянии. Журн. высшей нервной деятельности 2002; 52, 2: 156–165.
3. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. Таганрог: Изд-во Таганрогск. гос. радиотехн. ун-та, 2000. 638 с.
4. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии. Таганрог: Изд-во Таганрогск. гос. радиотехн. ун-та, 1996. 358 с.
5. Баевский Р.М. Анализ variability сердечного ритма в космической медицине. Физиология человека 2002; 28, 2: 70–82.
6. Киричков Ю.А., Салтанов А.И., Хмелевский Я.М. Компьютерный анализ variability ритма сердца. Новые возможности для анестезиолога и врачей других специальностей. Вестник интенсивной терапии 2002; 1: 3–7.
7. Винокур В.А. Изменения межполушарной мозговой асимметрии: дезадаптационное и психосоматическое значение. Новые С.-Пб. врач. ведомости 2002; 2: 61–64.

ОСОБЕННОСТИ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ, ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА И МЕХАНИЗМОВ АДАПТАЦИИ У ЛИЦ, УПОТРЕБЛЯВШИХ ЭФЕДРИНОПОДОБНЫЕ ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ НА ОСНОВЕ ПРЕПАРАТОВ «ЭФФЕКТ» И «КОЛДЕКТ»

И.Л. Левченко

Проведено компьютерное исследование ЭЭГ, зрительных вызванных потенциалов и кардиоинтервалография у 12 лиц, употреблявших эфедриноподобные психостимуляторы, изготовленные на основе препаратов «Эффект» и «Колдект». Выявлены существенные нарушения церебрального гомеостаза и вегетативной регуляции, преморбидные особенности биоэлектрической активности, формирующие зависимость от психоактивных веществ.

Ключевые слова: эфедриноподобные психостимуляторы, церебральный гомеостаз, вегетативная регуляция.

BIOELECTRICAL ACTIVITY, CEREBRAL HOMEOSTASIS AND ADAPTIVE MECHANISMS' PECULIARITIES IN PATIENTS USED EPHEDRINE-LIKE PSYCHOSTIMULATORS BASED ON «EFFECT» AND «COLDECT» DRUGS

I.L. Levchenko

The computed EEG, visual evoked potentials and heart rate variability in 12 patients used ephedrine-like psychostimulators on «Effect» and «Coldect» drugs were conducted. The important breach in cerebral homeostasis and autonomic regulation, premorbid bioelectric activity peculiarities caused dependence on psychoactive substances were revealed.

Key words: ephedrine-like psychostimulators, cerebral homeostasis, vegetative regulation.

Поступила 05.11.02

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ ПСИХИКИ У БОЛЬНОЙ С ГИПОПИТУИТАРИЗМОМ

В.М. Синайко, О.В. Земляницына

*Харьковский государственный медицинский университет
Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского
АМН Украины, г. Харьков*

Описан клинический случай нарушения психики у больной с гипопитуитаризмом, проявляющегося не свойственной данному заболеванию галлюцинаторно-параноидной симптоматикой. Показана необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению больных с эндокринной патологией с привлечением специалистов других отраслей медицины, в том числе психиатров.

Ключевые слова: гипопитуитаризм, психические расстройства, психосоматические взаимосвязи.

Психические расстройства при эндокринных заболеваниях по сей день являются неизученной областью естествознания, хотя без преувеличения можно сказать, что нет психозов без эндокринных расстройств и эндокринных заболеваний без нарушений психики. Являясь одной из регуляторных систем организма, эндокринная система наряду с вегетативной является как бы связующей высшую нервную (психическую) деятельность с соматическими функциями организма, чем и обуславливается ее роль в протекании нервно-психических процессов в норме и патологии.

Известно, что при высоком обмене кортикостероидов, свойственном гиперкортицизму, достаточной реактивности и адаптивности организма, предполагается бурное течение психоза — так называемые шизофреноподобные расстройства, и, наоборот, астеноневротические состояния сопровождают хроническую недостаточность коры надпочечников, проявляющуюся истощением функции надпочечников, снижением силы адаптационной возможности этой системы [1].

В настоящей работе описан случай гипопитуитаризма у 44-летней женщины, течение заболевания у которой существенно отличалось от сходной нозологии выраженностью психических нарушений.

Больная Р., 1957 года рождения, поступила в клинику Института проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского (ИПЭП) в июне 2002 г. с жалобами на слабость, усиливающуюся к вечеру, боли в ногах, отсутствие аппетита, потерю в весе на 7 кг за 6 месяцев, низкое артериальное давление, сухость кожи, отсутствие менструаций, выпадение волос на голове, лобке и в подмышечных впадинах, склонность к запорам.

Из анамнеза известно, что у больной менструации начались в 16 лет, носили нерегулярный характер, а после родов в 25-летнем возрасте наступила аменорея. Предпринятые попытки лечения у гинеколога не увенчались успехом. Беременность, роды и послеродовый период протекали без особенностей. Пациентка продолжала работать по специальности в средней школе преподавателем иностранного языка, однако периодически ее беспокоили головные боли, головокружение, слабость. Больная была осмотрена невропатологом, который установил диагноз дисциркуляторной энцефалопатии, астенического синдрома. Назначенная терапия седативными средствами, препаратами, улучшающими мозговое кровообращение, не дала положительных результатов. Со слов больной она была отстранена от занятий с учащимися в течение последних двух лет из-за плохого самочувствия, постоянной слабости. Слабость усилилась в январе 2002 г., появились вышеперечисленные жалобы. Больная неоднократно обследовалась в различных стационарах по месту жительства, в одном из которых с целью нормализации артериального давления ей был введен преднизолон, после чего состояние пациентки заметно улучшилось, уменьшилась также и слабость. У больной была диагностирована хроническая надпочечниковая недостаточность, ей назначили заместительную терапию кортикостероидами.

С февраля по май 2002 г. пациентка получала преднизолон в дозе 10 мг/сут. В мае она получила курс лечения гидрокортизоном путем внутривенных инфузий в дозе 100 мг в каждую капельницу в эндокринологическом стационаре по месту жительства. После проведенного лечения общее состояние больной

улучшилось: уменьшилась слабость, увеличилась работоспособность. Однако в июне состояние вновь ухудшилось: к резкой общей слабости присоединились боли и слабость в ногах, отсутствие аппетита, вновь стало понижаться артериальное давление, беспокоили тошнота, рвота, боли в животе. Повторная госпитализация в эндокринологическое отделение повлекла за собой изменение дозы вводимых гормонов: в 6 часов — 25 мг, в 12 часов — 25 мг, в 13 часов — 5 мг, в 18 часов — 25 мг гидрокортизона, в 24 часа — 25 мг гидрокортизона внутримышечно.

Из представленной выписки видно, что доза вводимых в стационаре гормонов была резко увеличена до 600 мг гидрокортизона в сутки, больная также получала аскорбиновую кислоту по 0,5 мг дважды в день.

Уровень суммарных 17-кетостероидов, определенных трехкратно, составил соответственно 32,52 мкмоль/сут при диурезе 1000 мл; 56,74 мкмоль/сут при диурезе 2000 мл; 33,56 мкмоль/сут при диурезе 1000 мл.

С диагнозом Аддисонова болезнь, тяжелая форма, в стадии декомпенсации; хроническая передозировка глюкокортикоидов больная переведена в ИПЭП для дальнейшего обследования и подбора адекватной дозы заместительной терапии. При поступлении в клинику состояние больной было расценено как среднетяжелое. Нормостеник, сниженного питания (ИМТ-18,4 кг/м). Подкожная жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Мышечная сила умеренно снижена. Кожа равномерно смуглая (от природы), сухая. Кисти и стопы холодные на ощупь, несмотря на жаркую погоду на улице. Отмечается большое количество мелких пигментных пятен по всей поверхности туловища, рост единичных волос на лице в виде бороды и усов. Волосы на голове редкие, отмечается выпадение волос на лобке и в подмышечных впадинах.

Со стороны бронхолегочной системы патологии не выявлено. Границы относительной сердечной тупости не изменены, при аускультации тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений 75 уд/мин. АД — 80/55 мм рт. ст. Язык увеличен в размерах, влажный. При пальпации живота отмечается умеренная болезненность в эпигастральной области. Отмечаются запоры до 7 суток. Диурез без особенностей. В позе Ромберга — пошатывание. По передней поверхности шеи пальпируется щитовидная железа, уменьшенная в размерах, плотная, безболезненная. Пульсация на периферических сосудах умеренно снижена.

Клинически был установлен диагноз гипопитуитарного синдрома. Учитывая состояние

больной и большую дозу получаемых ранее гормонов, ей сразу же назначили внутривенное введение кортикостероидов: 100 мг гидрокортизона в 8 часов утра путем внутривенной капельной инфузии, 50 мг гидрокортизона в 20 часов вечера внутримышечно. На второй день пребывания в стационаре состояние больной заметно улучшилось: уменьшилась слабость, больная стала активней, АД — 90/60 мм рт. ст. Однако на третий день госпитализации больная начала проявлять признаки неадекватного поведения: «лепила манную кашу в тарелке», размазывала по себе пищу, испытывала слуховые псевдогаллюцинации. Периодически у больной возникало ощущение отсутствия мыслей в голове, иногда — множества мыслей, в которых ей было тяжело разобраться. Во время осмотра пациентка «разгадывала кроссворд», рисуя кружочки вокруг поля, объясняя, что это «нули, сейчас есть такая оценка по 12-балльной системе». С диагнозом «галлюцинаторно-параноидный синдром» больная была переведена в психиатрическую больницу.

За три дня пребывания в клинике больная была частично обследована: в клиническом анализе крови: Hb — 160 г/л; э. — $4,8 \times 10^{12}$ /л; ц. п. — 1,0; л. — $13,5 \times 10^9$ /л; п. — 4 %; с. — 71 %; л. — 18 %; м. — 7 %; СОЭ — 4 мм/ч; Ht — 50 %. В клиническом анализе мочи: уд. вес — 1010; цвет — желтый; реакция — слабощелочная; белок не найден; глюкоза не найдена; эпителий переходный кое-где; лейкоциты — 1–2 экз. в поле зрения; слизи — немного; соли мочевой кислоты — изредка. Уровень гликемии натощак составил 3,4 моль/л. Холестерин — 6,95 ммоль/л; бета-липопротеиды — 77 ед; билирубин общий — 11,0 мкмоль/л; тимоловая проба — 1,22 ед SH. МРП — отрицательный. Уровень антител к антигенам щитовидной железы: к тиреоглобулину — 1,5; к микросомальному антигену — 1,1. Сенсibilизация к тиреоглобулину в реакции лимфоцитолита — 20 %. Уровень ЦИК — 25 ед. Уровни тиреоидных и тиреотропного гормонов были снижены: Т3 — 0,82 нмоль/л; Т4 — 59,4 нмоль/л; ТТГ — 0,9 мЕд/л. Уровень пролактина составил 50,0 мМЕ/л, что свидетельствует о его снижении. Уровень кальция в крови — 2,74 ммоль/л, кальция ионизированного — 1,16 ммоль/л, фосфора — 1,29 ммоль/л. При фракционном анализе мочи на 17-кетостероиды: с 8 до 14 часов — 2,2 мкмоль/сут, при суточном диурезе — 220,0 мл; с 14 до 22 часов — 3,9 мкмоль/сут, при диурезе — 225,0 мл; с 22 до 6 часов — 3,47 мкмоль/сут, что суммарно составляет 9,57 мкмоль/сут при диурезе 1,245 л и свидетельствует о снижении уровня андрогенов. На фоне заместительной терапии гидрокортизоном при фракционном исследовании 17-оксикортикостероиды составили в пор-

ции с 8 до 14 часов — 5,45 ммоль/сут, с 14 до 22 часов — 7,03 ммоль/сут, с 22 до 6 часов — 5,88 ммоль/сут при суточном диурезе 1,245 л, что суммарно составляет 18,36 мкмоль/сут. К сожалению, в связи с кратким пребыванием больной в клинике не были определены показатели лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. На электрокардиограмме — ритм синусовый, правильный. Частота сердечных сокращений — 75 уд/мин. Положение электрической оси сердца нормальное. Изменения в миокарде, с признаками нагрузки на правое предсердие. На реовазограмме интенсивность кровенаполнения голени и стоп умеренно снижена, тонус сосудов, их эластичность и венозный отток не нарушены. На рентгенограмме черепа в правой боковой проекции отмечается резкий остеопороз спинки турецкого седла. Для исключения очаговой патологии была выполнена ядерно-магнитно-резонансная томография головного мозга, на которой определяются признаки внутренней и наружной гидроцефалии атрофического характера, выраженная энцефалопатия. Окулист отмечает умеренное расширение вен; артерии светлые, слегка сужены. Невропатолог отмечает признаки вазомоторной энцефалопатии с ликворной гипертензией, астенический синдром. Кардиолог диагностировал миокардиодистрофию нейроэндокринного генеза. От осмотра гинеколога большая категорически отказалась.

Дифференциальный диагноз устанавливался между синдромом Шиена, аутоиммунным поражением гипоталамо-гипофизарной области, синдромом Аддисона-Шильдера, передозировкой глюкокортикостероидов на фоне гипопитуитаризма.

Послеродовая аменорея, постепенное выпадение тропных функций гипофиза свидетельствуют в пользу синдрома Шиена. Синдром Шиена — наиболее частая форма недостаточности аденогипофиза, которая развивается в послеродовом периоде, как правило, вследствие массивной кровопотери в родах. Распространенные анатомо-морфологические изменения аденогипофиза приводят к резкому понижению секреции всех гормонов, что приводит к атрофии соответствующих эндокринных желез — половых, щитовидной, коры надпочечников. Функциональные резервы аденогипофиза таковы, что клинические признаки его недостаточности развиваются только после того, как разрушается около 75 % всей его железистой ткани. Согласно данным [2] порядок выпадения гормонов аденогипофиза таков: гонадотропины, гормон роста, тиреотропный гормон, адренокортикотропный гормон. Понижение интенсивности обменных процессов вследствие гипотиреоза приводит к уменьшению потребности в корти-

золе и делает менее явными проявления гипокортицизма, что и объясняет его позднюю диагностику у нашей пациентки [2]. Для синдрома Шиена характерны психическая заторможенность, адинамия, астения, а у нашей больной, напротив, наблюдались признаки психического возбуждения, кроме того, период родов у нее протекал без осложнений, что делает сомнительным диагноз синдрома Шиена. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что расстройства менструального цикла наблюдались у нашей больной и ранее, а после родов наступила аменорея. Нарушения менструального цикла до родов могли быть проявлением пубертатного гипоталамического синдрома и свидетельствовать об имевшейся ранее патологии гипоталамо-гипофизарной области.

Гипопитуитарный синдром у нашей пациентки вполне мог развиваться вследствие аутоиммунного поражения гипоталамо-гипофизарной области. К сожалению, мы не располагаем возможностью определять уровень антител к ткани гипофиза, а нормальное количество циркулирующих иммунных комплексов в крови можно объяснить массивной глюкокортикоидной терапией, получаемой больной с заместительной целью. Тщательный опрос родственников больной показал, что она ранее никогда не выявляла расстройств психики, поэтому развившиеся симптомы психического недуга могли развиваться вследствие какого-то остро протекающего процесса, такого как острая сосудистая недостаточность головного мозга, прогрессирующая адренолейкодистрофия, передозировка глюкокортикостероидных гормонов. В пользу адренолейкодистрофии — синдрома Аддисона-Шильдера, говорит одновременное поражение надпочечников и головного мозга [3]. Адренолейкодистрофия является хроническим демиелинизирующим заболеванием головного мозга и сопровождается поражением надпочечников, однако для синдрома Аддисона-Шильдера характерна выраженная очаговая симптоматика, часто поражаются черепно-мозговые нервы, что не наблюдается у нашей пациентки. По данным литературы, массивная глюкокортикоидная терапия способствует стабилизации хронического демиелинизирующего процесса в головном мозге, и поэтому полностью исключить данное заболевание у нашей пациентки в настоящее время не представляется возможным [4].

В пользу передозировки глюкокортикоидов говорят признаки сгущения крови: высокий гемоглобин, высокий гематокрит, а также лейкоцитоз и повышенный уровень кальция в крови. Однако нормальный уровень 17-оксикортикостероидов опровергает в настоящий момент передозировку кортикостероидных

гормонов. Следует обратить внимание на то, что ранее больная получала большую дозу гормонов для заместительной терапии — 400 мг гидрокортизона в сутки, и признаки передозировки наверняка присутствовали. Следует обратить внимание на то обстоятельство, что в больнице по месту жительства пациентки уровень 17-оксикортикостероидов не определялся, а доза заместительной гормональной терапии подбиралась исключительно по данным клинического обследования и исследованию 17-кетостероидов в суточной моче, что не может быть показательным у больной с 20-летней аменореей в анамнезе.

Больной в течение трех недель был проведен курс лечения в психиатрической больнице препаратами нейролептического действия, подобрана адекватная доза заместительной терапии пероральными кортикостероидными гормонами: 10 мг преднизолон в сутки, разделен-

ные на три приема. Психотическая симптоматика была купирована полностью, больная выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями для дальнейшего лечения. Случай острого расстройства психики с выраженной галлюцинаторно-параноидной симптоматикой у больной с гипопитуитаризмом, бесспорно, заслуживает внимания. Только динамическое наблюдение за больной позволит точно определить особенности заболевания, течение и способы коррекции расстройств.

Данный клинический случай показывает, что совместное сотрудничество эндокринологов и психоневрологов позволяет найти более эффективные методы диагностики, лечения и профилактики психических расстройств у эндокринных больных, что позволит в каждом конкретном случае «лечить не болезнь, а больного» и совместными усилиями добиваться значительных успехов.

Список литературы

1. *Полищук И.А.* Биохимические синдромы в психиатрии. К.: Здоров'я, 1967. 133 с.
2. Руководство по клинической эндокринологии. Под ред. В.Г. Баранова. Л.: Медицина, 1977. 664 с.
3. *Жуковский М.А.* Детская эндокринология. М.: Медицина, 1971. 392 с.
4. *Верстюк Г.И., Андрущенко Ю.А., Харлан В.И., Сорокин С.В.* О случаях лейкоэнцефалита Шильдера-Фуа в Херсонской области. Укр. вестник психоневрологии 2002; 10, 1 (30): 31.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ ПСИХІКИ У ХВОРОЇ З ГІПОПІТУІТАРИЗМОМ

В.М. Сінайко, О.В. Земляніцина

Описаний клінічний випадок порушення психіки у хворої з гіпопітуїтаризмом, що виявляється не властивою даному захворюванню галюцинаторно-параноїдною симптоматикою. Показана необхідність комплексного підходу до діагностики і лікування хворих з ендокринною патологією із залученням фахівців інших галузей медицини, у тому числі психіатрів.

Ключові слова: *гіпопітуїтаризм, психічні розлади, психосоматичні взаємозв'язки.*

CLINICAL CASE OF ACUTE MENTAL DISORDERS AT THE PATIENT WITH HYPOPITUITARISM

V.M. Sinaiko, O.V. Zemlyanitsyna

The description of a clinical case of mental disorders at the patient with hypopituitarism and unusual for this disease hallucinatory-paranoid syndrome is submitted. The necessity of the complex approach to diagnostics and treatment of the patients with endocrine a pathology with calling of the experts from other branches of medicine, including psychiatrists is shown.

Key words: *hypopituitarism, mental disorders, psychosomatic interrelation.*

Поступила 13.11.02

СОСТОЯНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ НА ФОНЕ СНИЖЕНИЯ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.Г. Дубенко, Л.А. Ломова

Харьковский государственный медицинский университет

Установлено, что в структуре полиневропатического синдрома у больных первичным гипотиреозом ведущее место занимают нарушения поверхностных видов чувствительности и вегетативные расстройства. При этом дисбаланс вегетативной нервной системы сочетается с преобладанием парасимпатического ее отдела. Подтверждена роль сосудистого фактора в формировании полиневропатического синдрома вследствие дисбаланса регуляторных взаимоотношений симпатического и парасимпатического компонентов вегетативной иннервации сосудистого тонуса. Выявлен демиелинизирующий характер поражения периферических нервов.

Ключевые слова: гипотиреоз, полиневропатия, вегетативные нарушения.

Поражение периферической нервной системы довольно часто встречается при различных экзогенных и эндогенных токсических воздействиях на человека. В литературе достаточно широко описаны особенности полиневропатий у больных сахарным диабетом, заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и почек, хроническим алкоголизмом, наркоманиями, а также при хронических интоксикациях и негативном влиянии окружающей среды (малые дозы ионизирующей радиации и т.п.) [1–3]. В последние годы хронический стресс, неблагоприятная экологическая ситуация в Харьковской области привели к увеличению частоты случаев заболевания щитовидной железы, в частности гипотиреозом. По данным [4–6], поражение периферической нервной системы, в том числе полиневропатии, у больных гипотиреозом выявляется в 15–85 % случаев. Столь широкий диапазон колебаний обусловлен, по-видимому, не только степенью тяжести и длительностью заболевания, но и выявляемостью заболевших. Поэтому дальнейшее изучение состояния периферической нервной системы у больных гипотиреозом для разработки методов профилактики, адекватной терапии и прогнозирования полиневропатического синдрома является актуальным. Целью нашей работы явилось изучение клинико-инструментальных особенностей полиневропатий у больных гипотиреозом.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 83 больных первичным гипотиреозом средней и тяжелой степени с полиневропатическим синдромом в возрасте от 34 до 62 лет (69 женщин, 14 мужчин). Распределение пациентов по возрасту и полу представлено в таблице.

У 68 больных гипотиреоз возник на основе хронического аутоиммунного тиреоидита, у 15 — как осложнение оперативного лечения

(субтотальной или тотальной резекции щитовидной железы). Следует отметить, что у постоперационных больных патология щитовидной железы, которая привела к операции, также сочеталась с аутоиммунным тиреоидитом.

Распределение больных первичным гипотиреозом с полиневропатическим синдромом по возрастам

Возраст, годы	Женщины		Мужчины	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
До 40	12	14	–	–
41–50	21	25	4	5
51–60	34	41	4	5
Свыше 60	2	2	6	7
Всего	69	83	14	17

Для изучения клинико-инструментальных особенностей полиневропатического синдрома у больных гипотиреозом был выполнен клинико-неврологический анализ состояния периферической нервной системы с использованием классических методик.

Для изучения состояния вегетативной нервной системы использовали «Вопросник для выявления признаков вегетативных изменений», заполняемый обследуемым, и «Схему исследования для выявления признаков вегетативных нарушений», заполняемую исследующим, а также специальную таблицу, позволяющую судить об исходном вегетативном тонусе в различных функциональных системах и составить представление об общем вегетативном тонусе по вычислению процента вероятности преобладания симпатической или парасимпатической направленности [7, 8]. Для оценки состояния висцеральной вегетативной иннервации использовали кардиоваскулярные тесты. Электрокардиографические показатели

регистрировались с помощью электрокардиографа ЭКГ-03М2. Электромиографическое исследование было проведено на четырехканальном электромиографе М-440 со стандартным набором электродов. Ультразвуковая доплерография (УЗДПГ) проводилась на приборе «Сонмед 300М» фирмы «Спектрмед» (г. Москва).

Результаты исследований. Основными жалобами, активно предъявляемыми больными гипотиреозом с полиневропатическим синдромом, были ощущение онемения в области кистей и стоп — 70 чел. (84,3 %); зябкости, жжения, боли в области кистей и стоп — 61 чел. (73,5 %); слабость в конечностях — 35 чел. (42,1 %); сведение и подергивание мышц — 41 чел. (49,3 %); шаткость походки — 26 чел. (30,9 %).

Изучение анамнестических данных показало, что у 63 % обследованных жалобы со стороны периферической нервной системы появились в течение первых 3–5 лет после начала заболевания и в дальнейшем прогрессировали.

Объективно в клинической картине доминировали нарушения поверхностных видов чувствительности — 85 % случаев, вегетативные расстройства — 95 %. Нарушения глубоких видов чувствительности составляли 23 %, двигательные расстройства — 22 %.

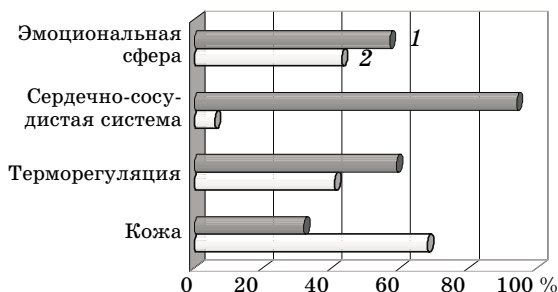
Нарушения температурной чувствительности встречались наиболее часто — в 81 % случаев; нарушения болевой чувствительности — в 70 %; тактильной — в 62 %.

При объективном исследовании состояния вегетативной нервной системы были выявлены гиперемия кожных покровов, повышение сальности кожи дистальных отделов конечностей, нарушение потоотделения, красный дермографизм, повышение температуры кожи тела, усиление слезотечения, снижение температуры тела, понижение жажды и аппетита, склонность к прибавке массы тела.

При опросе по таблице Центра вегетативной патологии синдром вегетососудистой дистонии (СВД) у больных гипотиреозом встречался в 91 % случаев. Выраженность СВД, по данным вопросника и схемы исследования для выявления признаков вегетативных изменений, у обследованных больных составляла 51,8 и 57,3 баллов соответственно (при нормальных показателях — 15 и 25 баллов соответственно). Следует отметить, что симптомы СВД при объективном исследовании преобладали над субъективными жалобами, что можно расценить как преобладание сегментарных расстройств в структуре СВД.

Результаты, полученные при оценке специальной таблицы (рисунок), свидетельствовали о парасимпатической направленности вегетативных нарушений, что особенно ярко проявлялось в сердечно-сосудистой системе.

При оценке эмоциональной сферы симпатический и парасимпатический тонус находились в равновесии с незначительным преобладанием последнего, что клинически подтверждалось наличием астенодепрессивных состояний, заторможенности, медлительности, а также объясняло преобладание объективных нарушений над субъективными жалобами.



Функциональное состояние различных систем у больных гипотиреозом:
1 — парасимпатическая реакция; 2 — симпатическая реакция

У 73 % больных на ЭКГ выявлены синусовая брадикардия или аритмия, удлинение интервала P–Q при уплощении и малой амплитуде зубца P, подъем интервала S–T выше изолинии, закругление сегмента S–T, увеличение амплитуды зубца T, уширение комплекса QRS. Полученные данные подтверждали преобладание парасимпатического тонуса.

Таким образом, при оценке СВД и специальной таблицы в исследуемых системах выявлено преобладание парасимпатической реакции. Следует отметить, что наибольший сдвиг в сторону парасимпатикотонии отмечался в сердечно-сосудистой системе, что подтверждалось данными ЭКГ.

Анализ результатов кардиоваскулярных тестов подтвердил поражение периферических вегетативных волокон:

ЧСС в 1 мин:	
лежа	66,4±4,2
стоя	66,9±4,2
АД, мм рт. ст.:	
лежа	115±15/77±12
стоя	105±13/79±12
до изометрического напряжения	115±15/77±12
после изометрического напряжения	128±14/84±11

При изучении кровообращения в сосудах конечностей методом УЗДГ у больных гипотиреозом с полиневропатическим синдромом выявлено снижение скорости кровотока на (17,15±4,92) % и повышение индекса пульсации на (18,32±5,95) % относительно контрольной группы (p<0,05 %), что свидетельствовало об

ухудшенні кровообігання в судинах верхніх і нижніх кінчатостей, пов'язане по-видимому, з вегетативною дисрегуляцією судин.

Нарушення глибокої чутливості і двигальні розлади зустрічалися значно рідше (в 23 і 22 % випадків відповідно). Слід відзначити, що ураження глибоких видів чутливості у 12 % обстежених осіб призводило до появи клінічної картини сенсорної атаксії.

При традиційному клінічному дослідженні двигальні порушення відзначалися в формі сухожилкової α - і гіпорексії, слабкості в кистях і стопах; в тяжких випадках (3 %) — легкі гіпотрофії. При цьому у 11 пацієнтів виявлено зниження коленних і у 18 — ахіллових рефлексів, глибокі рефлексні на руках були знижені тільки у 6 хворих.

При електромиографічному дослідженні двигальних волокон периферических нервов у хворих з гіпотиреоїдною поліневропатією виявлені удлиннені латентного періоду (на 44–66 %), зниження амплітуди і поліфазія М-виповіді (на 28–13 %), а також зниження швидкості проведення імпульсу (на 30–44 %) в дистальних відділах кистей і стоп.

Список літератури

1. Гехт Б.М., Меркулова Д.М. Практические аспекты клиники и лечения полиневропатий. Неврол. журн. 1997; 2: 4–9.
2. Петина Л.В. Дифференциальная диагностика полинейропатий (клинико-электромиографическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1989. 17 с.
3. Полторацкий Р.П. Неврологические аспекты эндокринологии. К., 1998: 57–60.
4. Дубенко Е.Г., Тихонова Е.П., Захарьев Ю.М. Неврологические осложнения гипотиреоза. Харьков, 1978. 18 с.
5. Эгарт Ф.М., Камалов К.Г., Васильева Е.В. и др. Нетипичные клинические варианты гипотиреоза. Проблемы эндокринологии. 1991; 37, 5: 4–7.
6. Vemben D.A., Hamm R.M., Morgan L. et al. Thyroid disease in the elderly. Part 2. Predictability of subclinical hypothyroidism. J. Fam. Pract. 1994; 38, 6: 583–588.
7. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. М.: Мед. информ. агентство, 1998. 275 с.
8. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы. М., 1991. 617 с.
9. Аверьянов Ю.Н. Неврологические проявления гипотиреоза. Неврол. журн. 1996; 1: 25–29.
10. Гехт Б.М., Ильина Н.А. Нервно-мышечные болезни. М., 1982. 434 с.

СТАН ПЕРИФЕРИЧНИХ НЕРВІВ НА ТЛІ ЗНИЖЕННЯ ФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІВНОЇ ЗАЛОЗИ

Є.Г. Дубенко, Л.А. Ломова

Встановлено, що в структурі поліневропатичного синдрому у хворих з первинним гіпотиреозом ведуче місце займають порушення поверхневих видів чутливості і вегетативні розлади. При цьому дисбаланс вегетативної нервової системи поєднується з перевагою парасимпатичного її відділу. Підтверджена роль судинного фактора у формуванні поліневропатичного синдрому внаслідок дисбалансу регуляторних співвідношень симпатичного і парасимпатичного компонентів вегетативної іннервації судинного тону. Виявлено демієлінізуючий характер ураження периферических нервів.

Ключові слова: гіпотиреоз, поліневропатія, вегетативні порушення.

STATE OF PERIPHERAL NERVES ON A BACKGROUND OF REDUCED THYROID FUNCTION

E.G. Dubenko, L.A. Lomova

In patients with primary hypothyroidism has discovered that sensory deficit and autonomic disorders are mainly observed in hypothyroid clinics. Disbalance of the autonomic nervous system is combined with parasympatic predominance. Confirms a role of the vascular factor in formation of polyneuropathy owing to the disbalance of regulation sympatic and parasympatic components of an autonomic innervation of vascular tone. Electromyography has allowed to reveal demyelinating of peripheral nerves.

Key words: hypothyrosis, polyneuropathy, autonomic disorders.

Поступила 05.12.02

ХІРУРГІЯ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ МНОГОМЕРНОГО СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

В.А. Сипливый, С.Н. Тесленко, А.В. Арсеньев, С.В. Гринченко

Харьковский государственный медицинский университет

Проведен анализ результатов хирургического лечения 225 больных с острым деструктивным панкреатитом и создана компьютерная база данных. С использованием регрессионного и дискриминантного анализа выделены достоверные клинико-биохимические критерии, объединенные в систему оценки, которая позволяет с высокой степенью точности определить тяжесть состояния больного. Предложенная система позволит улучшить результаты лечения больных с острым деструктивным панкреатитом.

Ключевые слова: *острый деструктивный панкреатит, регрессионный и дискриминантный анализ, система оценки тяжести заболевания.*

Острый деструктивный панкреатит (ОДП) остается сложным заболеванием с окончательно неустановленными звеньями патогенеза развития, многогранным полиморфным течением и непредвиденным исходом [1].

Правильно оценить тяжесть состояния больного на современном этапе развития медицины — значит адекватно и своевременно провести патогенетическую терапию, предвидеть развитие грозных осложнений, предоставить своевременную хирургическую помощь и, в конечном итоге, повлиять на исход заболевания [2–9].

Развитие и течение ОДП сегодня претерпело значительные изменения. Многие авторы указывают на увеличение «молниеносных» или злокачественных форм течения заболевания [1]. Поэтому практикующие хирурги нуждаются в специфической системе оценки тяжести при ОДП, которая была бы проста в использовании, не требовала проведения длительных и дорогостоящих исследований и обладала высокой чувствительностью.

В литературе встречается большое количество систем оценки тяжести ОДП. Анализ принципов их построения показывает, что в одних случаях используются только клинические критерии [4], в других — биохимические и физиологические показатели [8], в третьих — их сочетание (APACHE-II, SAPS). Такая картина отражает две полярные тенденции развития медицины — клиническую и инст-

рументальную. С нашей точки зрения, все существующие системы оценки тяжести учитывают только три фактора: тяжесть основного заболевания; сопутствующую патологию; возраст. Поэтому при разработке системы оценки тяжести состояния больных ОДП мы исходили из этого предположения.

Материал и методы. Проанализированы результаты клинико-лабораторных исследований, проведенных у 225 больных с ОДП, которые находились на лечении в четырех клиниках г. Харькова, оказывающих ургентную хирургическую помощь, с 1996 по 2002 г. Из истории болезни по каждому больному были выбраны клинико-биохимические показатели, которые внесли в компьютерную базу данных. Это позволило сформировать 60 показателей, характеризующих состояние больного при поступлении.

Для оценки степени тяжести состояния больных ОДП использовали методы многомерного статистического анализа. На первом этапе с использованием кластерного анализа из обследованных 225 больных формировали группы с различной степенью тяжести состояния; на втором — на основе полученной «обучающей» выборки с помощью дискриминантного анализа больных классифицировали по степени тяжести.

Предварительный анализ методами описательной статистики показал, что не все используемые переменные имеют нормальное распределение (критерий Колмогорова–Смир-

нова). Для проверки статистических гипотез использованы методы непараметрической статистики: критерий Краскела–Уоллиса и медианный тест как аналоги однофакторного дисперсионного анализа.

Многомерный статистический анализ проводился методами кластерного и дискриминантного анализов после стандартизации исходных переменных (показателей) x_i ($i=0, 1, \dots, 60$) по формуле

$$X_i = \frac{x_i - \bar{x}}{\sigma_i},$$

где X_i — стандартизованное значение переменной; \bar{x} и σ_i — соответственно среднее значение и среднеквадратическое отклонение переменной [10, 11].

Результаты и их обсуждение. Исследования показали, что для ОДП характерно наличие двух степеней тяжести состояния больных — средняя и тяжелая. Интересно отметить, что на это указывают и данные кластерного анализа.

В соответствии с указанными тремя факторами формирование двух групп больных начали с определения тяжести основного заболевания. Как нам кажется, ее целесообразно определять по наличию некроза поджелудочной железы. Тогда, если использовать классификацию В.С. Савельева [4], к больным со средней степенью тяжести должны быть отнесены больные с отечной, а с тяжелой — с жировой, геморрагической и гнойной формами ОДП.

Сопутствующие заболевания и возраст больного могут утяжелить состояние. Поскольку четких критериев учета этих факторов при оценке тяжести состояния на настоящий момент не существует, нами использован кластерный анализ для выявления тяжелых больных в группе с отечной формой ОДП. При этом учитывались основные клинические и лабораторные показатели больных.

На рис. 1 приведена дендрограмма, полученная иерархическим агломеративным методом для 69 больных с отечной формой ОДП. В качестве меры сходства использовали квадратичное евклидово расстояние [10].

Как видим, на дендрограмме четко выделяются два кластера, объединяющих сходные объекты (больных). Причем, наименьший из

них содержит шесть больных, которых по возрасту (старше 60 лет) и наличию сопутствующих заболеваний (ИБС или гипертония, эмфизема легких, диабет) можно отнести к группе с тяжелым состоянием.

Таким образом, с учетом всех трех факторов были окончательно сформированы две группы больных с различной тяжестью состояния при ОДП (табл. 1).

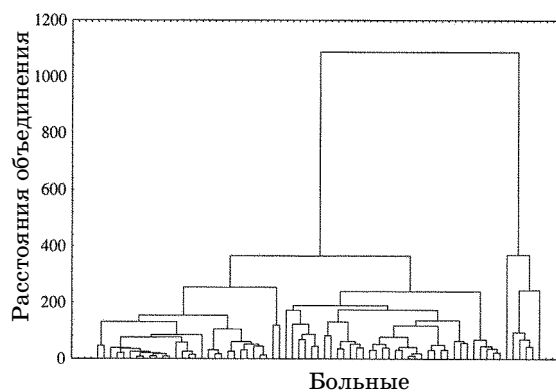


Рис. 1. Дендрограмма кластеризации для 69 больных с отечной формой ОДП методом Уорда

Предварительный анализ свидетельствует, что не все используемые показатели имеют нормальное распределение. Методами непараметрической статистики были выявлены диагностически значимые ($p < 0,05$) показатели для двух групп больных с различной степенью тяжести состояния: уровень общего белка сыворотки крови, общего билирубина, мочевины, глюкоза крови, активность АЛТ, щелочная фосфатаза, гемоглобин крови, количество лейкоцитов, величина ЛИИ, время свертывания, уровень фибриногена, калия сыворотки крови, суточный диурез. В табл. 2 приведены средние значения указанных показателей с учетом медиан и разброса (верхнего и нижнего квартилей).

Для ряда состояний значимыми явились дискретные показатели: рвота, температура выше 38°C , наличие ЖКБ, ИБС, гипертонической болезни, эмфиземы легких, уровень фибриногена В, частота встречаемости которых приведена в табл. 3.

Таблица 1. Распределение больных по возрасту, полу и степени тяжести

Степень тяжести	Количество обследованных больных					
	общее	в возрасте, лет			муж.	жен.
		до 30	31–60	старше 60		
Средняя	63	5	43	15	27	36
Тяжелая	162	14	84	64	85	77
Всего	225	19	127	79	112	113

Таблица 2. Прогностически значимые показатели для степени тяжести состояния

Показатель	Среднее	σ	Ошибка среднего	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Общий белок, г/л	<u>69,6</u>	<u>7,05</u>	<u>0,89</u>	<u>69</u>	<u>64</u>	<u>74</u>
	63,6	8,34	0,66	64	58	68
Билирубин общий, мкмол/л	<u>27,9</u>	<u>36,2</u>	<u>4,56</u>	<u>15</u>	<u>10,8</u>	<u>20,2</u>
	31,6	34,5	2,71	19	15	32
Мочевина, ммоль/л	<u>6,2</u>	<u>3,8</u>	<u>0,47</u>	<u>5,4</u>	<u>3,8</u>	<u>7,2</u>
	7,6	3,7	0,29	6,8	5,1	9,2
Сахар крови, ммоль/л	<u>5,9</u>	<u>1,5</u>	<u>0,19</u>	<u>5,6</u>	<u>4,8</u>	<u>6,5</u>
	8,1	4,3	0,34	6,8	5,6	8,5
АЛТ, мкмоль/ч.л	<u>0,74</u>	<u>0,75</u>	<u>0,094</u>	<u>0,5</u>	<u>0,3</u>	<u>0,87</u>
	1,04	0,69	0,054	0,85	0,5	1,36
ЩФ, МЕ	<u>15,6</u>	<u>26,5</u>	<u>3,34</u>	<u>2,8</u>	<u>1,36</u>	<u>15</u>
	39,4	44,9	3,54	17	5,7	74
Гемоглобин, г/л	<u>134</u>	<u>14,3</u>	<u>1,80</u>	<u>133</u>	<u>126</u>	<u>144</u>
	138	22,8	1,80	141	126	153
Лейкоциты, $\times 10^9$	<u>10,7</u>	<u>5,04</u>	<u>0,635</u>	<u>9,8</u>	<u>7,8</u>	<u>12</u>
	13,1	6,05	0,475	12	9,5	16
ЛИИ, ед.	<u>3,1</u>	<u>3,0</u>	<u>0,378</u>	<u>2,2</u>	<u>0,97</u>	<u>4</u>
	5,28	5,2	0,411	3,6	1,7	7,5
Время свертывания, мин	<u>6,8</u>	<u>1,5</u>	<u>0,189</u>	<u>7</u>	<u>6</u>	<u>7</u>
	7,8	3,0	0,235	7	6	8
Фибриноген, г/л	<u>3,8</u>	<u>1,38</u>	<u>0,174</u>	<u>3,5</u>	<u>2,7</u>	<u>4,66</u>
	5,4	2,04	0,161	5,3	3,9	6,34
K ⁺ , мкмоль/л	<u>3,7</u>	<u>0,56</u>	<u>0,07</u>	<u>3,6</u>	<u>3,4</u>	<u>3,8</u>
	3,5	0,48	0,04	3,4	3,2	3,8
Суточный диурез, мл	<u>1495</u>	<u>352</u>	<u>44,36</u>	<u>1500</u>	<u>1200</u>	<u>1800</u>
	1275	349	27,5	1200	1000	1500

Примечание. В числителе — для среднего, в знаменателе — для тяжелого состояния.

Сравнивая полученные данные в обеих группах, следует отметить, что в группе с тяжелой формой ОДП преобладают больные с выраженной гипертермией ($t > 38^\circ\text{C}$) и сопутствующей патологией: ИБС, гипертония, эмфизема легких и т.д. (рис. 2).

В этой группе больных частота выявления продуктов распада фибрина — фибриногена В составляет 89,5 %, что более чем в два раза выше, чем у больных с легкой формой. По нашему мнению, это свидетельствует о более выраженных деструктивных изменениях ПЖ у больных с тяжелой формой. Изучение показателей гомеостаза показало, что общий белок в группе со средней формой ОДП выше, чем в группе с тяжелой, что указывает на гиперпро-

теинемию, вызванную, по-видимому, синтезом белков острой фазы, тогда как гипопропротеинемия в группе с тяжелой формой свидетельствует о потерях белков в результате выраженного тяжелого воспалительного процесса.

В группе больных с тяжелой формой по сравнению со средней отмечается значительный рост фибриногена, общего билирубина, мочевины, активности щелочной фосфатазы, снижение объема суточного диуреза и повышение сахара крови вследствие выраженной полиорганной недостаточности и деструкции паренхимы поджелудочной железы.

Такие показатели, как лейкоцитоз, ЛИИ преобладают у больных с тяжелой формой, что объясняется более выраженной системной вос-

Таблица 3. Таблица частот дискретных показателей

Показатель	Частота встречаемости признака, %	
	средняя степень тяжести	тяжелая степень
Рвота	76,2	92,6
Температура (более 38 °С)	9,5	28,4
ЖКБ	11,1	27,8
ИБС	1,6	50,6
Гипертония	0	35,2
Эмфизема	0	16,0
Фибриноген В	39,7	89,5

палительной реакцией. Наблюдаются различия и в уровне электролитов крови — уровне калия. Нарушения показателей свертывающей системы в группах также различались: у больных с тяжелой степенью отмечалась гипокоагуляция (рис. 3). Для удобства представления показатели были нормированы на следующие значения: общий белок — 60 г/л; билирубин общий — 15 мкмоль/л; мочевины — 6 ммоль/л; сахар крови — 4,5 ммоль/л; АЛТ — 0,5 мкмоль/л; лейкоциты — $7,0 \cdot 10^9$; ЛИИ — 1,0 ед.; время свертывания — 5 мин; фибриноген — 3 г/л; суточный диурез — 1500 мл.

Задачи прогнозирования традиционно решаются методами многомерного дискриминантного анализа, который сводится к определению дискриминантных переменных (то есть наиболее информативных с точки зрения задач классификации), построению набора канонических дискриминантных и классификационных функций с последующим их анализом [11].

Проведенный анализ показал, что даже при включении в модель максимально возможного числа исходных показателей (60) не

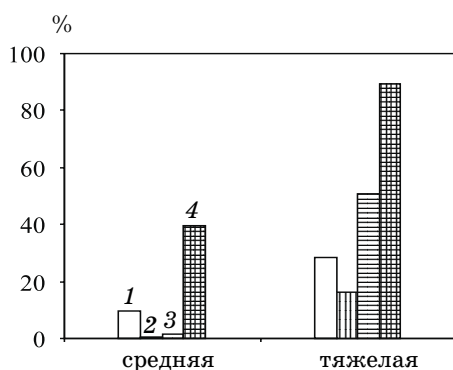


Рис. 2. Частота встречаемости признака: 1 — температура; 2 — эмфизема; 3 — ИБС; 4 — фибриноген В

удается достичь высокой степени дискриминации. Точность апостериорной классификации по степени тяжести состояния больных

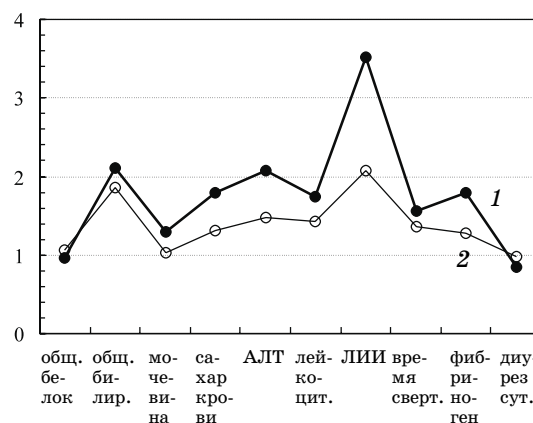


Рис. 3. Некоторые прогностически значимые показатели для больных с ОДП с тяжелой (1) и средней (2) формой

не превышала 65–70 %, что соответствует уровню уже существующих систем оценки тяжести. По нашему мнению, это обстоятельство связано с полиморфизмом ОДП и недостаточной специфичностью используемых показателей. Так как ОДП является системным заболеванием, можно рассчитывать, что при соответствующей математической обработке использование определенных клинических показателей позволит добиться большей точности прогнозирования. Нами проведены численные эксперименты по выявлению критерия, который позволил бы сформировать из всей исходной выборки (225 больных) более однородные группы и тем самым обеспечить высокую точность прогноза.

Исследования показали, что с точки зрения задач классификации оптимальной является двухуровневая дискриминация, позволяющая существенно (до 95 %) улучшить точность прогнозирования. В основу двухуровневой дискриминации положены такие показатели, как уровень фибриногена В и палочкоядерных нейтрофилов в крови, являющиеся одними из наиболее быстрых индикаторов воспалительного процесса.

Как известно, фибриноген В — признак деструктивности процесса, индикатор остроты. Наличие фибриногена В сопровождается нарушением сосудистых, иммунологических, гематологических и метаболических процессов, то есть существенным образом определяет степень тяжести больного с ОП. Поэтому на первом этапе проводилось разделение всей выборки на группы с наличием фибриногена В и его отсутствием; на втором — в анализ включали результаты определения

уровня палочкоядерных нейтрофилов. При этом выделялся их уровень до 6, от 6 до 12 и более 12 % (табл. 4).

Таблица 4. Распределение больных по степени тяжести состояния в сформированных группах (I-IV)

Состояние	Количество больных в группах			
	нет фибриногена В	с фибриногеном В при содержании нейтрофилов палочкоядерных, %		
		≤6 (норма)	6÷12	≥12
	I	II	III	IV
Среднее	39	11	10	3
Тяжелое	16	39	49	58
Всего	55	50	59	61

В дальнейшем для каждой из четырех образованных групп проводился независимый полный комплекс статистической обработки. Оказалось, что для каждой группы существует набор из 5-7 дискриминантных переменных, которые обеспечивают высокую степень дискриминации со значениями статистики λ-Уилкса в пределах 0,1÷0,07. Поскольку эти дискриминантные переменные несколько различаются в разных группах, то общее их число для всей выборки доходит до 20.

Коды и единицы измерений используемых переменных были следующими:

- x_1 Возраст (лет)
- x_2 Рвота (нет — 0, есть — 1)
- x_3 ИБС (нет — 0, есть — 1)
- x_4 ХНЗЛ (нет — 0, есть — 1)

- x_5 Язва (нет — 0, есть — 1)
- x_6 Билирубин общий, мкмоль/л
- x_7 Сахар крови, ммоль/л
- x_8 ЩФ (МЕ)
- x_9 Эозинофилы, %
- x_{10} С/я, %
- x_{11} Лимфоциты, %
- x_{12} Метациты, %
- x_{13} Тромботест, ст.
- x_{14} K⁺ сыворотки, мкмоль/л
- x_{15} Na⁺ сыворотки, мкмоль/л
- x_{16} Ca⁺ сыворотки, мкмоль/л
- x_{17} Сахар в моче, (нет — 0, есть — 1)
- x_{18} Лейкоц. в моче (нет — 0, есть — 1)
- x_{19} Эритроц. в моче (нет — 0, есть — 1)
- x_{20} Цилиндры (нет — 0, есть — 1)

Структура полученной системы оценки тяжести состояния больных с ОДП показана на рис. 4. После выяснения принадлежности больного ОДП к одной из четырех групп оценивали тяжесть состояния больного ОДП.

Классификация тяжести состояния больного с ОДП осуществлялась путем вычисления значений каждой классификационной функции для этого больного. Больной относился к той группе тяжести состояния, чья классификационная функция была максимальной. Классификационные функции вычисляли по формуле (*j* — средняя, тяжелая степени)

$$Y_j = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_4 + \dots$$

Получены следующие модели:

I группа:

$$Y_{cp} = 22,8 + 5,3x_3 + 3,1x_7 + 0,03x_8 - 0,3x_{12} + 6,2x_{13} - 8,4x_{17} + 0,009x_{20};$$

$$Y_{тяж} = 14,8x_3 + 4,3x_7 + 0,14x_8 + 1,5x_{12} + 9,4x_{13} - 16,9x_{17} + 3,9x_{20};$$

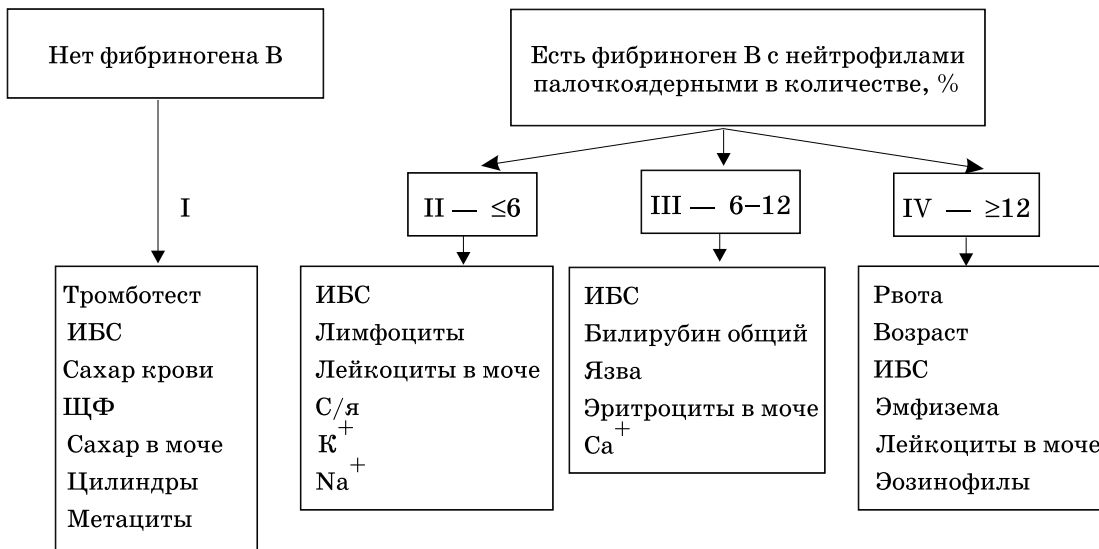


Рис. 4. Структура системы оценки тяжести состояния больных с ОДП

II группа

$$Y_{\text{cp}} = -26,3x_3 + 15x_{10} + 17,8x_{11} - 2,7x_{14} + 11,8x_{15} + 0,7x_{18},$$

$$Y_{\text{тяж}} = 40,7 - 22,7x_3 + 14,7x_{10} + 17,4x_{11} - 1,1x_{14} + 11,6x_{15} + 0,6x_{18};$$

III группа

$$Y_{\text{cp}} = -2,3x_3 + 4,1x_5 + 0,08x_6 + 22,1x_{16} + 0,4x_{19};$$

$$Y_{\text{тяж}} = 9,13 + 0,84x_3 + 0,49x_5 + 0,044x_6 + 19,7x_{16} + 0,2x_{19};$$

IV группа

$$Y_{\text{cp}} = 2,55 + 0,49x_1 + 53,8x_2 - 5,2x_3 - 9,7x_4 + 2,7x_9 - 0,086x_{18};$$

$$Y_{\text{тяж}} = 0,21x_1 + 75,8x_2 - 1,4x_3 - 3,4x_4 + 1,33x_9 + 0,05x_{18}.$$

Вычисление классификационных функций можно осуществлять вручную или с помощью компьютерной программы, позволяющей после ввода показателей больного давать оценку тяжести его состояния при ОДП.

Как известно, об эффективности прогнозирования на основе классификационных функций можно судить по результатам апостериорной классификации, то есть мы предполагаем, что форма ОДП нам не известна, и мы пытаемся ее спрогнозировать на основе полученных классификационных функций. Проведенный анализ всей выборки (225 больных) показал, что точность прогноза (проценты правильно предсказанных случаев) составил:

средняя степень тяжести — 90,7 % (59 из 65 больных);

тяжелая степень — 95,6 % (153 из 160 больных);

в целом по всей группе — 94,2 % (212 из 225 больных).

С целью проверки полученных данных проведен и регрессионный анализ. При анализе тяжести состояния больных с ОДП методами многомерного регрессионного анализа также рассматривались две степени тяжести состояния больных: средняя (63 больных) и тяжелая (162 больных).

Используя тот же подход, что и в дискриминантном анализе, проводили предварительную дискриминацию по уровню фибриногена В и палочкоядерных нейтрофилов. После этого применяли регрессионный анализ. Получены функции регрессии для четырех групп больных, которые имеют вид:

I группа

$$Z_I = -6,67 + 4,83x_3 + 0,58x_7 + 0,055x_8 + 0,93x_{12} + 1,62x_{13} - 4,33x_{17} + 2x_{20};$$

Список литературы

1. Шалимов С.А., Радзиховский А.П., Нечитайло М.Е. Острый панкреатит и его осложнения. К: Наук. думка, 1990. 271 с.
2. Светухин А.М., Звягин А.А., Слепнев С.Ю. Хирургическая инфекция и системы объективной оценки тяжести состояния больных. Анналы хирургич. гепатол. М., 2002; 7, 2: 96–104.
3. Левит А.Л., Прудков М.И., Норкин О.В., Разглигаева Н.Е. Шкала оценки полиорганной дисфункции у хирургических больных. Анестезиол. и реаниматол. М., 2000; 3: 26–28.

II группа

$$Z_{II} = 53 + 4,18x_3 - 0,3x_{10} - 0,5x_{11} + 1,9x_{14} - 0,16x_{15} - 0,085x_{18};$$

III группа

$$Z_{III} = 13,8 + 2,83x_3 - 3,33x_5 - 0,033x_6 - 2,17x_{16} - 0,17x_{19};$$

IV группа

$$Z_{IV} = 5,5 - 0,088x_1 + 7x_2 + 1,2x_3 + 2x_4 - 0,44x_9 + 0,043x_{18}.$$

Если функция регрессии Z_i принимала значения меньше 6, считалось, что больной находится в состоянии средней тяжести, если больше 6 — тяжелой степени. Рассчитанная по этим функциям точность прогноза составила для средней степени тяжести 87 % (55 из 63), для тяжелой — 95 % (154 из 162). Наглядно это иллюстрирует гистограмма (рис. 5).

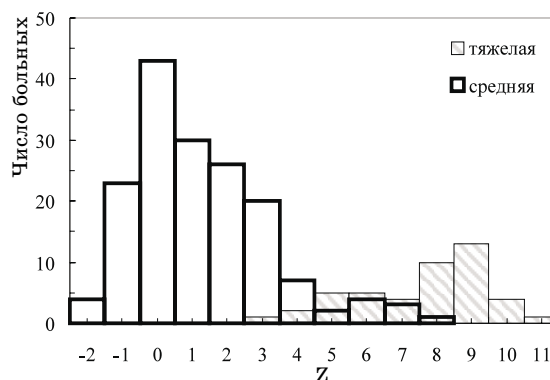


Рис. 5. Гистограмма распределения больных по значениям функции регрессии

Выводы

Использование метода многомерного статистического анализа позволило выделить достоверные критерии различия средней и тяжелой степени состояния больных ОДП. На их основе была создана эффективная и приемлемая в практическом использовании система оценки тяжести состояния больных с ОДП, включающая в себя как клинические данные, так и клиничко-биохимические «рутинные» индикаторы, которые в совокупности обеспечивают высокий уровень прогнозирования (95 %). Использование полученной системы для оперативной оценки тяжести состояния больного будет способствовать улучшению контроля за адекватностью лечебных мероприятий и, следовательно, оптимизации лечебного процесса.

4. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. и др. Клиническая значимость прокальцитонинного теста в дифференциальной диагностике системной воспалительной реакции при панкреонекрозе. *Анестезиол. и реаниматол.* М., 2002; 1: 25–29.

5. Knaus W., Drapper E., Wagner D. et al. APACHE II. A severity of disease classification system. *Grid Care Med.* 1985; 13: 818.

6. Чапенко В.В. Классификация острых нарушений функций органов и систем при синдроме полиорганной недостаточности. Современные подходы к лечению острого деструктивного панкреатита. *Анестезиол. и реаниматол.* М., 1998; 2: 25–29.

7. Звягин С.Ю., Слепнев С.Ю., Курочкина А.И. Оценка тяжести состояния больных с хирургической инфекцией. *Анестезиол. и реаниматол.* М., 2002; 3: 64–66.

8. Ranson J.H.C., Rifkind K.M., Roses D.F. et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg. Genecol. Obstet.* 1974; 139: 69.

9. Le Call J., Lemeshow S., Sfnubnier F.A. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European. North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270: 2957–2963.

10. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М., 1998: 60–120.

11. Ким Дж.-О., Мюллер Ч.У., Клекка У.Р. и др. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ. М.: Финансы и статистика, 1989. 215 с.

ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДІВ БАГАТОМІРНОГО СТАТИСТИЧНОГО АНАЛІЗУ ДЛЯ ОЦІНКИ ВАЖКОСТІ СТАНУ ХВОРИХ З ГОСТРИМ ДЕСТРУКТИВНИМ ПАНКРЕАТИТОМ

В.О. Сипливий, С.М. Тесленко, О.В. Арсеньєв, С.В. Гринченко

Проведено аналіз результатів хірургічного лікування 225 хворих на гострий деструктивний панкреатит і створена комп'ютерна база даних. З використанням регресійного та дискримінантного аналізу відокремлені достовірні клініко-біохімічні критерії, які об'єднані в систему оцінки, що дозволяє з високим ступенем достовірності визначити тяжкість стану хворого. Запропонована система дозволить поліпшити результати лікування хворих на гострий деструктивний панкреатит.

Ключові слова: гострий деструктивний панкреатит, регресійний та дискримінантний аналіз, система оцінки важкості захворювання.

IMPLEMENTATION OF MULTIVARIABLE ANALYSIS METHODS FOR ESTIMATION OF SEVERITY ACUTE PANCREATITIS

V.A. Sipliviy, S.N. Teslenko, A.V. Arsenyev, S.V. Grinchenko

The paper deals with the analysis of the results of surgical treatment of 225 patients suffering from acute pancreatitis. The results were presented as a data base. Multilinear regression and discriminant analysis were used and reliable clinic and biochemical criteria were selected. They were formed into a reliable and accurate system of estimation of the severity of disease. The system suggested makes it possible to achieve better results in treatment of patients suffering from acute pancreatitis.

Key words: acute pancreatitis, multilinear regression and discriminant analysis, system of estimation of the severity of disease.

Поступила 17.01.03

БЕЗПОСЕРЕДНІ ТА ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ НЕОАД'ЮВАНТНОЮ ХІМІОПРОМЕНЕВОЮ ТЕРАПІЄЮ ХВОРИХ НА РАК ПРЯМОЇ КИШКИ

Ю.О. Вінник, Л.П. Чибісов

Харківська медична академія післядипломної освіти

Проаналізовано результати лікування 103 хворих, що були радикально прооперовані з приводу раку прямої кишки. У 54 хворих у комплексному лікуванні використовувалась неоад'ювантна хіміопроменева терапія: внутрішньочеревинна поліхіміотерапія фторурацилом у сполученні з γ -терапією із наступним введенням цисплатину. Встановлено, що проведення операції не збільшує кількість і не змінює структуру післяопераційних ускладнень, не збільшує післяопераційну летальність і не погіршує безпосередні результати лікування, а також збільшує середню тривалість життя і зменшує кількість місцевих рецидивів.

Ключові слова: внутрішньочеревинна поліхіміотерапія, променева терапія, місцевий рецидив, збільшення виживаності.

Серед злоякісних новоутворень основних дев'яти локалізацій рак прямої кишки (РПК) характеризується найвищим рівнем щорічного приросту. Захворюваність на РПК в Україні на 1999 р. складає 15,7 на 100 000 населення. 70–80 % хворих вперше звертаються за медичною допомогою із пухлинним процесом III–IV стадії [1–9].

Лікування хворих з пухлинами прямої кишки є однією з найбільш складних проблем. Зараз основним методом лікування РПК є хірургічний, успіх якого значною мірою залежить від підготовки хворого до великого і травматичного хірургічного втручання. П'ятирічна виживаність після радикальних операцій складає близько 50 % [1, 3].

Доведено, що проведення променевої терапії до та після хірургічного втручання знижує частоту розвитку рецидивів захворювання, передопераційна променева терапія збільшує п'ятирічну виживаність до 60–70 % [3–5].

Перевагу комбінованого та комплексного лікування РПК перед хірургічним за критеріями частоти і термінів розвитку рецидивів і виживаності на сьогодні можна вважати загальноновизнаною [3, 4, 6]. Високий ризик розвитку побічних ефектів у передопераційному періоді і можливість збільшення частоти післяопераційних ускладнень стримують широке використання неоад'ювантного хіміопроменевого лікування, особливо при раку проксимальних відділів прямої кишки, тим більше, що формування сигморектоанастомозу є технічно складним.

Основою ад'ювантної хіміотерапії понад 40 років був фторурацил, який при використанні в якості монотерапії рідко підвищує коефіцієнт відповіді більше 15 % [7].

Впровадження до практики лікування препаратів платини було значним прогресом на шляху лікування РПК. Синергічні ефекти традиційної терапії фторурацилом з препаратами платини значно підвищили коефіцієнт відгуку на терапію. Виходячи з цього, автори [8] розробили схему хіміопроменевого лікування, що включала обидва протипухлинних препарати. Препарат 5-ФУ вводився до початку променевої терапії як синхронізатор, а платидіам або цисплатин у сполученні з нею — як радіосенсибілізатор [9]. Відмічається висока ефективність такого лікування при пухлинах двох локалізацій — орофарингеальної зони та шийки матки.

При внутрішньочеревинному введенні фторурацилу впливає на пухлини черевної порожнини в концентраціях у 300 разів більше, ніж ті, що створюються в загальному кровотоці [10].

Однак залишається ще багато питань при розробці раціональних схем, так само як і суперечливі відомості про їх ефективність. Дотепер немає єдиної думки щодо найбільш ефективних дозувань, схем використання і шляхів уведення. У поточних дослідженнях уточнюються різні спірні питання, відповіді на які допоможуть підняти потенціал цієї терапії.

Метою даного дослідження був порівняльний аналіз безпосередніх і віддалених результатів лікування хворих на РПК при хірургічному лікуванні і неоад'ювантному променевому лікуванні в сполученні з внутрішньочеревинною поліхіміотерапією з наступним хірургічним лікуванням.

Матеріал і методи. Проведено аналіз безпосередніх і віддалених результатів у 103 хво-

рих на РПК, у яких нижній полюс пухлини був проксимальніше 9 см від анусу, що знаходилися на лікуванні в абдомінальному відділенні Харківського обласного клінічного онкологічного диспансеру (ОКОД) і хірургічному відділенні Луганського ОКОД з 1995 по 1999 р.

Першу групу склали 49 хворих, яким проводилося хірургічне лікування, із них 28 (57,1 %) жінок і 21 (42,9 %) чоловік. Внутрішньочеревні резекції (ВЧР) прямої кишки виконано 27 (55,1 %) пацієнтам, червонно-анальні резекції (ЧАР) — 22 (44,9 %). Вік хворих коливався від 30 до 73 років, середній вік склав $(60,3 \pm 1,2)$ роки.

Другу групу склали 54 пацієнти, що одержували передопераційну хіміопроменеву терапію і хірургічне лікування, із них 20 (37,0 %) жінок і 34 (63,0 %) чоловіки. ВЧР виконано 36 (66,7 %) пацієнтам, ЧАР — 18 (33,3 %). Вік хворих коливався від 29 до 76 років, середній вік — $(60,3 \pm 1,2)$ роки.

Гістологічно пухлини подані аденокарциномами різного ступеня диференційовки як найпоширенішими типами злоякісних пухлин прямої кишки. Найбільш часто зустрічалися помірнодиференційовані аденокарциноми — в 57,4 % випадків, високодиференційовані зустрічалися в 21,3 %, низькодиференційовані — в 18,7 %, недиференційовані — в 2,6 %.

У хворих переважали блюдецеподібний (41,9 %) і ендофітний (41,2 %) типи росту пухлини, екзофітний тип відмічений у 16,8 % хворих. Досліджувані групи хворих за характером росту пухлини та її гістологічною структурою статистично не різнилися.

Хворі із поразкою слизуватого і підслизуватого шару зустрічалися в середньому лише в 0,7 % випадків, тоді як основний відсоток складали пухлини, що проростали м'язові оболонки — 45,8; усі оболонки стінки кишки — 53,5 %.

Основну масу (70,4 %) склали ракові пухлини без метастатичної поразки регіонарних лімфатичних вузлів, поразка лімфатичних вузлів метастазами відзначалася у 29,6 % хворих.

За статтю, віком, поширеністю пухлинного процесу і характером оперативного втручання групи хворих не різнилися.

Внутрішньочеревинна поліхіміотерапія проводилася фторурацилом (разова доза $0,6 \text{ г/м}^2$, курсова — 4–6 г) і цисплатином (разова доза 60 мг/м^2). Для проведення внутрішньочеревинної поліхіміотерапії у черевну порожнину за Сельдингером праворуч від пупка вводився хлорвініловий катетер. Препарати розводили в 400–800 мл ізотонічного розчину хлориду натрію і вводили за допомогою системи для переливання крові зі швидкістю

60–80 краплин за хвилину. У перший день вводився фторурацил і далі щодня до досягнення курсової дози. З другого дня починали проведення γ -терапії (СОД 20 Гр). По закінченні γ -терапії однократно вводився цисплатин. Після проведення хворим курсу передопераційної внутрішньочеревинної поліхіміотерапії катетер видаляли і через 1–3 дні проводилось оперативне втручання.

Для оцінки результатів віддаленої виживаності використовували інтервальний метод побудови таблиць дожиття, виживаність при наявності регіонарних метастазів і без них у хворих в групах, відсоток рецидивів і середньої тривалості життя. Були визначені помилки табличних показників кумулятивної виживаності середньої тривалості життя хворих. Метод побудови таблиць дожиття (за Двойриним) враховує усіх хворих, включених до дослідження [10].

Результати та їх обговорення. Аналіз безпосередніх результатів лікування РПК проводили за характером і частотою розвитку післяопераційних ускладнень і післяопераційної летальності. Післяопераційні ускладнення зустрічалися у 28 $[(27,2 \pm 4,4) \text{ \%}]$ хворих (табл. 1). Хірургічні ускладнення були у 16 $[(15,5 \pm 3,6) \text{ \%}]$ хворих, у той час як ускладнення, пов'язані з декомпенсованою постаг्रेसивною адаптаційною реакцією (терапевтичні), зареєстровані у 12 $[(11,7 \pm 3,2) \text{ \%}]$ пацієнтів. У 5 $[(4,9 \pm 2,1) \text{ \%}]$ випадках зустрічалися гнійні хірургічні післяопераційні ускладнення у вигляді нагноєння ран і абсцесів промежини. Нагноєння рани промежини з порівняною частотою зустрічалася в обох групах: у першій — у 2 $[(4,1 \pm 2,8) \text{ \%}]$, у другій — у 3 $[(5,6 \pm 3,1) \text{ \%}]$ пацієнтів ($p > 0,05$).

Післяопераційний перитоніт ускладнив післяопераційний період у 2 $[(1,9 \pm 1,4) \text{ \%}]$ пацієнтів, в обох групах було по одному хворому — $(2,0 \pm 2,0)$ і $(1,9 \pm 1,8) \text{ \%}$ відповідно. Їм часно зроблена адекватна повторна хірургічна корекція, у задовільному стані вони були виписані під спостереження онколога.

Ускладнення у вигляді некрозу низведеної кишки досить актуально при виконанні ЧАР із низведенням товстої кишки, зустрічалася в 5 $[(4,9 \pm 2,1) \text{ \%}]$ спостереженнях і зареєстровано в обох групах: у першій — у 2 $[(4,1 \pm 2,8) \text{ \%}]$, у другій — у 3 $[(5,6 \pm 3,1) \text{ \%}]$ ($p > 0,05$).

З терапевтичних післяопераційних ускладнень найбільш часто зустрічалися урологічні — у 9 $[(8,7 \pm 2,8) \text{ \%}]$ випадках. Це пояснюється великою рановою поверхнею і, природно, порушенням іннервації сечового міхура, що потребує його тривалої катетеризації. У першій групі спостерігалася 4 $[(8,2 \pm 3,9) \text{ \%}]$, у другій — 5 $[(9,3 \pm 3,9) \text{ \%}]$ випадків цього ускладнення ($p > 0,05$). Серцево-судинні усклад-

Таблиця 1. Післяопераційні ускладнення у хворих на РПК після внутрішньочеревної і черевно-анальної резекції

Характер ускладнень	Перша група (n=49)		Друга група (n=54)		Разом (n=103)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Неспроможність анастомозу	2	4,08±2,83	1	1,85±1,83	3	2,91±1,66
Перитоніт	1	2,04±2,02	1	1,85±1,83	2	1,94±1,36
Тазова флегмона	1	2,04±2,02	0	0+1,75	1	0,97±0,97
Некроз низведеної кишки	2	4,08±2,83	3	5,56±3,12	5	4,85±2,12
Нагноєння після операційної рани	2	4,08±2,83	3	5,56±3,12	5	4,85±2,12
Пневмонії	0	0+1,92	1	1,85±1,83	1	0,97±0,97
Урологічні	4	8,16±3,91	5	9,26±3,94	9	8,74±2,78
Серцево-судинні	1	2,04±2,02	1	1,85±1,83	2	1,94±1,36
Разом	13	26,53±6,31	15	27,78±6,10	28	27,18±4,38

нення зустрічалися в обох групах: у першій — у одного [(2,0±2,0) %], у другій — теж у одного [(1,9±1,8) %] хворого (p>0,05).

Отож, застосування комплексного лікування не збільшує кількість і не змінює структуру післяопераційних ускладнень.

Аналіз причин летальних завершень при різній тактиці лікування хворих на РПК показав, що в цілому післяопераційна летальність склала (0,97±0,97) %. У групі хірургічного лікування загинув один [(2,0±2,0) %] хворий внаслідок газової флегмони, у групі комплексного лікування летальних завершень не було (p>0,05).

При розрахунку таблиць дожиття ми не враховували післяопераційні летальні завершення. Результати враховувалися за трьома параметрами: живий, помер від основного захворювання, зник з-під спостереження або помер від інфекційних захворювань (табл. 2).

В обох групах при оцінці результатів віддаленої виживаності були виділені дві підгрупи: із метастазами і без метастазів; крім виживаності і тривалості життя в групах, розраховували ці ж показники в підгрупах.

Таблиця 2. Актуаріальна виживаність хворих на РПК за таблицею дожиття в групах залежно від тактики лікування (M±m)

Термін спостереження, років	Хірургічне лікування	Комплексне лікування
1	89,36±4,50	93,23±3,73
2	80,31±5,89	87,94±4,63
3	70,27±6,97	78,69±6,03
4	61,84±7,65	76,23±6,32
5	58,50±7,39	71,06±6,87

П'ятирічна виживаність радикально оперованих хворих на РПК розрахована за інтервальним методом побудови таблиць дожиття, має більш високі значення в групі комплексного лікування — (71,1±6,9) % у порівнянні з хірургічним — (58,5±7,4) %, однак вірогідності розходжень отримано не було (p>0,05).

Оцінюючи показники віддаленої виживаності в цих же групах, але у хворих без регіонарних метастазів, слід відзначити тенденцію збільшення виживаності стосовно як усієї групи в цілому, так і підгрупи хворих із регіонарними метастазами (p>0,05). У підгрупі без регіонарних метастазів відзначається тенденція збільшення виживаності в групі комплексного лікування — (78,7±7,2) % у порівнянні з хірургічним — (63,8±8,6) % (p>0,05). У підгрупі хворих із регіонарними метастазами відзначається тенденція більш низької виживаності в групі хірургічного лікування — (31,3±7,9) % у порівнянні з комплексним — (43,5±17,8) % (p>0,05).

Середня тривалість життя у хворих на РПК після хірургічного лікування складає (3,21±0,05) року у підгрупі без метастазів — (3,38±0,07) року у підгрупі з метастазами — (2,36±0,3) року. Середня тривалість життя у хворих РПК після комплексного лікування складає (3,47±0,06) року, у підгрупі без метастазів — (3,62±0,08) року, у підгрупі з метастазами — (3,08±0,19) року. При порівнянні груп хворих, що одержали хірургічне комплексне лікування, відзначається вірогідно більш висока середня тривалість життя при комплексному лікуванні (p<0,001).

При аналізі середньої тривалості життя в підгрупах із метастазами і без них отримані наступні результати. У підгрупах без метастазів середня тривалість життя в групі з комплексним лікуванням складає (3,62±0,08) ро-

ку і вірогідно вище, ніж при хірургічному — $(3,38 \pm 0,07)$, $p < 0,05$. У підгрупах із метастазами також відмічається тенденція більшої тривалості життя при комплексному лікуванні, але різниця не достовірна.

Місцеві рецидиви розвилися у 10 $[(9,7 \pm 2,9) \%$] пацієнтів, із них у 2 $[(20,0 \pm 12,7) \%$] хворих вони були розташовані в зоні анастомозу. У 6 $[(60,0 \pm 15,5) \%$] пацієнтів поширеність пухлинного процесу відповідала Т4 і в інших 4 $[(40,0 \pm 15,5) \%$] — Т3. У 9 $[(90,0 \pm 9,5) \%$] пацієнтів із місцевими рецидивами, що розвилися, були уражені лімфоузли: у 4 $[(40,0 \pm 15,5) \%$] пацієнтів поширеність відповідала N2 і у 5 — $[(50,0 \pm 15,8) \%$] — N1.

Терміни розвитку рецидивів склали від 8 міс до 4,2 року, але у більшості хворих — у 9 $[(90,0 \pm 9,5) \%$] рецидив зареєстрований у перші два роки після операції. Резекцію місцевого рецидиву вдалося виконати лише в одного $[(10,0 \pm 9,5) \%$] пацієнта. Усім іншим після підтвердження діагнозу проводили або хіміопромене лікування або хіміотерапію.

Рецидиви в групі хірургічного лікування розвилися у 7 $[(16,3 \pm 5,3) \%$] пацієнтів, при комплексному — у 2 $[(3,70 \pm 2,57) \%$], $p < 0,05$. Застосування комплексного лікування із передопераційною γ -терапією у сполученні

з внутрішньочеревинною поліхіміотерапією дозволило вірогідно знизити кількість місцевих рецидивів з $(16,3 \pm 5,3) \%$ при хірургічному лікуванні до $(3,7 \pm 2,6) \%$ при комплексному.

Отже, проведені дослідження показали, що застосування передопераційної хіміопроменевої терапії не погіршує умов проведення операції, не збільшує кількість післяопераційних ускладнень, як хірургічних так і терапевтичних, не збільшує післяопераційну летальність і не погіршує безпосередні результати хірургічного лікування, знижує кількість місцевих рецидивів і збільшує середню тривалість життя.

Висновки

1. Проведення неоад'ювантної хіміопроменевої терапії фторурацилом ($0,6 \text{ г/м}^2$, курсова доза 4–6 г) з другого дня в сполученні з γ -терапією (СОД 20 Гр) із наступним введенням цисплатину (60 мг/м^2) не утруднює проведення оперативного втручання та не збільшує кількість післяопераційних ускладнень і летальних завершень.

2. Проведення комбінованого лікування за запропонованою схемою зменшує кількість рецидивів і збільшує середню тривалість життя.

Список літератури

1. Гарин А.М. Рак толстой кишки. Современное состояние проблемы. М.: Рича, 1998. 58 с.
2. Шпарык Я.В., Билынский Б.Т. Химиотерапия рака толстой кишки. Львов: Ebewe, 1999. 48 с.
3. Кныш В.И., Бондарь Г.В., Алиев Б.М. и др. Комбинированное и комплексное лечение рака прямой кишки. М.: Медицина, 1990. 158 с.
4. Бережной В.В. Передопераційна променева терапія на фоні ендолімфатичного введення 5-фторурацилу у комплексному лікуванні хворих на рак прямої кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Донецьк, 1996. 21 с.
5. Косса В.А., Машталер В.Е., Малый Ю.Н., Олефир Ю.И. 1 съезд онкологов стран СНГ: Мат. съезда, г. Москва, 3–6 декабря 1996 г. М., 1996; 1: 356.
6. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Дарьялова С.Л., Сидоров Д.В. Онкология на рубеже XXI века. Возможности и перспективы: Мат. Междунар. науч. форума, г. Москва, 19–22 октября 1999 г. М., 1999: 437–438.
7. Химиотерапия опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2000. 392 с.
8. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. Наш взгляд на комбинированное лечение злокачественных опухолей. Рос. онкол. журн. 1998; 3: 76–79.
9. Двойрин В.В., Клименков А.А. Методика контролируемых клинических испытаний. М.: Медицина, 1985. 144 с.
10. Regelson W., Parker I. The routinization of intracavitary chemotherapy and immunotherapy. Cancer Invest. 1986; 4: 29–46.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕОАД'ЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

Ю.А. Винник, Л.П. Чибисов

Проанализированы результаты лечения 103 больных, радикально прооперированных по поводу рака прямой кишки. У 54 больных в комплексном лечении применялась неоад'ювантная химиолучевая терапия: внутрибрюшинная полихимиотерапия фторурацилом в сочетании с γ -терапией с последующим введением цисплатина. Установлено, что комплексное лечение РПК не ухудшает условий проведения операции, не увеличивает количество и не изменяет структуру послеоперационных осложнений, не увеличивает послеоперационную летальность и не ухудшает непосредственные результаты лечения, увеличивает среднюю продолжительность жизни и уменьшает количество местных рецидивов.

Ключевые слова: внутрибрюшинная полихимиотерапия, лучевая терапия, местный рецидив, увеличение выживаемости.

NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY AND SHORT- AND LONG-TERM OUTCOME TREATMENT PATIENTS WITH RECTAL CANCER

Yu.A. Vinnik, L.P. Chibisov

Outcomes treatment of 103 patients with proximal rectal cancer by using radical operation was analyzed. Neoadjuvant chemoradiotherapy: intraperitoneal polychemotherapy: introduction Fluouracil in combination to radiotherapy with consequent introduction of Cisplatinum in complex treatment received 54 patients. Complex treatment patients with proximal rectal cancer don't increase and don't change structure postoperative complications, don't increase post-operative lethality and don't aggravate short-term outcomes of treatment, increase median survival time and decrease recurrent of tumor.

Key words: *intraperitoneal polychemotherapy, radiotherapy, short-term results, local recurrence, increase of survival.*

Поступила 01.02.02

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ
У БОЛЬНЫХ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ
В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

В.И. Стариков, Дарак Айман

Харьковский государственный медицинский университет

Изучено состояние микроциркуляции у 32 больных раком ободочной кишки в послеоперационном периоде. Коррекция нарушений микроциркуляции проводилась компламином и тренталом у 86 больных после операции. Получен клинический эффект от проводимой терапии в виде снижения числа легочных, сердечно-сосудистых и тромбэмболических осложнений. Отмечено повышение надежности анастомоза.

Ключевые слова: *рак ободочной кишки, операция, фармакотерапия, компламин, трентал.*

Заболеваемость раком толстой кишки в последние годы имеет неуклонную тенденцию к росту. В большинстве экономически развитых стран рак этой локализации занимает третье место в структуре онкологической заболеваемости. В Англии рак ободочной кишки (РОК) составляет 15 % от всех злокачественных опухолей, уступая лишь раку легкого. Ежегодный прирост заболеваемости достигает 5 % [1].

Непрерывный рост удельного веса РОК в общей структуре злокачественных новообразований отмечен и в Украине. За последние 15 лет уровень заболеваемости РОК повысился почти в 2 раза и составил в 2000 г. 18,8 на 100 тыс. населения [2].

Это обуславливает высокую актуальность проблемы лечения заболевания. В ее решении важное место отводится разработке вопросов хирургического лечения, которое в настоящее время занимает доминирующее положение среди других методов терапии данного заболевания.

В связи с поздней диагностикой РОК большинство пациентов поступает на лечение с явлениями частичной или полной кишечной непроходимости, что значительно ухудшает непосредственные результаты лечения. В послеоперационном периоде развиваются сердечно-сосудистые, легочные и гнойно-септические

осложнения. По данным различных авторов, частота послеоперационных осложнений составляет от 26 до 65 % [3, 4]. Наиболее грозным и часто фатальным осложнением после радикальных операций является несостоятельность швов кишечного анастомоза. По данным ряда авторов, значительную роль в патогенезе этого осложнения играют местные и общие нарушения микроциркуляции. Эти нарушения также могут служить причиной развития легочных, сердечно-сосудистых и тромбэмболических осложнений [5, 6].

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности применения препаратов, улучшающих микроциркуляцию у больных РОК в послеоперационном периоде.

Материал и методы. Обследовано 118 больных РОК с II — III стадиями заболевания в возрасте от 38 до 75 лет, которым выполнены радикальные оперативные вмешательства. Больные были разделены на три группы: 1-я группа (группа сравнения) — 32 больных, которым в послеоперационном периоде проводилась традиционная терапия, 2-я — 42 больных, получавших трентал, и 3-я — 44 больных, получавших компламин. По объему выполненных операций и возрасту больных группы были сопоставимы. У всех больных имелись явления частичной или полной кишечной непроходимости.

Трентал вводился начиная с первого дня после операции, по 150 мг внутривенно два раза в сутки в течение 6 дней, после чего препарат назначался перорально в течение недели по 300 мг. При введении трентала побочного эффекта не отмечено.

Компламин назначался после операции в течение 6 дней внутривенно по 300 мг два раза в сутки. В последующие 6 дней компламин назначался перорально по 150 мг три раза в день в течение недели. У больных, получавших компламин внутривенно, отмечалось чувство покалывания кожи лица, конечностей, туловища, на этих участках появлялась гиперемия в виде отдельных пятен.

Контроль за состоянием микроциркуляции осуществляли путем изучения биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы, определения морфофункциональных свойств эритроцитов и тромбоцитов [7, 8] в световом и сканирующем электронном микроскопе (СЭМ), а также проницаемости капилляров для воды и белка.

Обследование больных проводили до лечения, в 1-е, 3-е и 7-е сутки после операции.

Клинический эффект от проводимой терапии оценивался по числу осложнений со стороны анастомоза, а также по частоте легочных, сердечно-сосудистых и гнойных осложнений.

Результаты и их обсуждение. Изучение микроциркуляции у больных РОК в послеоперационном периоде в группе сравнения позволило установить наличие грубых изменений со стороны внутрисосудистого кровотока. Отмечалась выраженная вазоконстрикция артериол, соотношение диаметра артериол и соответствующих венул составляло 1:5, 1:6. имел место периваскулярный отек. Для этого периода характерно появление сладжа в артериальном звене у 45 % больных, а также наличие микротромбов, замедление местного кровотока вплоть до стаза. Увеличивалось число артериовенулярных соустьев в 2 раза. Наиболее выраженные нарушения микроциркуляции отмечались в первые трое суток после операции. В дальнейшем наступала постепенная нормализация кровотока.

Со стороны эритроцитов наблюдалась повышенная их агрегация с образованием сложных ветвистых и шаровидных агрегатов. В состоянии агрегации находилось более 93 % эритроцитов. Изучение эритроцитов в СЭМ позволило выявить высокое содержание шиповидных форм (до 31 %). С помощью СЭМ удалось также установить, что в первые трое суток после операции возрастает число активированных форм тромбоцитов в виде звездчатых форм и образуются сетевидные структуры по 5–6 тромбоцитов. Активированные фор-

мы тромбоцитов способны выделять гранулы, повышающие содержание в крови тромбосана В₂. В раннем послеоперационном периоде также отмечена повышенная более чем в два раза проницаемость капилляров для воды и белка.

У больных 2-й и 3-й групп, получавших трентал и компламин, в послеоперационном периоде отмечено снижение частоты сладжа в артериолах и увеличение числа функционирующих капилляров. Снизилась способность эритроцитов к образованию агрегатов. Так, показатели агрегации у больных 2-й и 3-й групп составили 16,7 и 13,4 балла соответственно против 18,4 балла в группе сравнения. В крови уменьшилось число шиповидных и деструктивных форм эритроцитов. Значительно реже встречались активированные тромбоциты. Отмечена положительная динамика и со стороны проницаемости капилляров для воды и белка.

У больных, получавших препараты, улучшающие микроциркуляцию, также отмечен и клинический эффект. Так, частота перитонита снизилась с 9,4 % (в 1-й группе) до 5,5 и 6,5 % (2-я и 3-я группы соответственно). В группе больных, получавших компламин или трентал, несостоятельности швов анастомоза не отмечено. В то же время у больных группы сравнения это осложнение имело место в двух случаях.

Число сердечно-сосудистых осложнений составило в 1-й группе 24,3 %, во 2-й и 3-й — 22,6 и 17,5 % соответственно. Тромбоэмболических осложнений у больных 2-й и 3-й групп не было.

В группах больных, получавших трентал или компламин, значительно реже встречались легочные осложнения — 4,8 и 4,3 % против 9,4 % в группе сравнения.

Послеоперационный койкодень составил в 1-й группе 19,0±1,4, во 2-й — 16,0±1,8 и в 3-й — 13,0±1,7.

Полученные данные свидетельствуют, что более эффективным в послеоперационном периоде следует считать применение компламина.

Выводы

1. У больных раком ободочной кишки в раннем послеоперационном периоде имеются выраженные нарушения всех звеньев микроциркуляции: сосудистого, внутрисосудистого и периваскулярного, что требует проведения корригирующей терапии.

2. Применение трентала или компламина у больных раком ободочной кишки в послеоперационном периоде способствовало нормализации микроциркуляции, что клинически проявлялось в виде снижения числа сердечно-

сосудистых и легочных осложнений, а также полным отсутствием случаев несостоятельности кишечного анастомоза.

3. Наиболее эффективным следует считать применение в послеоперационном периоде компламина.

Список литературы

1. Landis S.H., Murray T., Bolden S. et al. Cancer statistics, Cancer J. Clin. 1999; 49, 1: 8–31.
2. Шалимов С.А., Федоренко З.П., Гулак Л.О. Структура заболеваемости населения Украины злокачественными новообразованиями. Онкология 2001; 3, 2–3: 91–95.
3. Кныш В.И. Общие сведения о колоректальном раке. Рак ободочной и прямой кишки. М.: Медицина, 1997: 5–20.
4. Бондарь Г.В., Башеев В.Х., Золотухин С.Э. и др. Непосредственные и отдаленные результаты лечения рака толстой кишки. Архив клин. и эксперим. медицины 2000; 9, 4: 552–557.
5. Кабан А.П., Егоров И.В., Музыка Н.И. и др. Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия больных опухолями желудка, прямой и толстой кишок пожилого и старческого возраста: Мат. наук.-практ. конф. «Лікування онкологічних хворих похилого віку». К., 2002: 58.
6. Мильдзихов Г.У., Винник Ю.А. Денситометрическая оценка микроциркуляторных нарушений в кишечной стенке при перитоните. Эксперим. і клін. медицина 1999; 3: 77–78.
7. Васильева Е.Ю., Баркаган Э.С. Исследование морфологии тромбоцитов при сканирующей электронной микроскопии. Лаб. дело 1982; 6: 346–350.
8. Аркатов В.А., Стариков В.И., Олейник Б.Б. Некоторые биохимические и морфологические аспекты агрегационной способности тромбоцитов при перитоните. Анест. и реаниматол. 1989; 5: 54–56.

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА РАК ОБОДОВОЇ КИШКИ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

В.І. Старіков, Дарак Айман

Вивчено стан мікроциркуляції у 32 хворих на рак ободової кишки в післяопераційному періоді. Корекція порушень мікроциркуляції проводилась компламіном і тренталом у 86 хворих після операції. Отримано клінічний ефект від проведеної терапії у вигляді зниження кількості легеневих, серцево-судинних і тромбоемболічних ускладнень. Відмічено підвищення надійності анастомозу.

Ключові слова: рак ободової кишки, операція, фармакотерапія, компламін, трентал.

CORRECTION OF MICROCIRCULATION DISTURBANCES IN PATIENTS WITH COLON CANCER AFTER SURGICAL TREATMENT

V.I. Starikov, Darak Ayman

The state of microcirculation was studied in 32 patients with colon cancer in the postoperative period. Correction of microcirculation disturbances was carried out by complamin and thrental in 86 patients after operation. The clinical effect after therapy, such as decrease of number of pulmonary, cardiovascular and thromboembolic complications was achieved. Increase of anastomosis reliability was marked also.

Key words: colon cancer, operation, pharmacotherapy, complamin, thrental.

Поступила 19.02.02

α -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ (ДАЛЬФАЗ) В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Н. Лесовой, Г.Г. Хареба, Д.А. Емец

Харьковский государственный медицинский университет

Оценены результаты применения α_1 -адреноблокаторов в сочетании с гормональной терапией местно-распространенного рака предстательной железы (РПЖ). Сделан вывод о целесообразности применения α -адреноблокаторов в комплексной терапии больных РПЖ с симптомами нижних мочевыводящих путей для достижения более раннего и выраженного улучшения качества мочеиспускания.

Ключевые слова: рак предстательной железы, α -адреноблокаторы, комплексная терапия.

В течение последних лет отмечается неуклонный рост показателей заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) в промышленно развитых странах. В частности, РПЖ является главной причиной смертности в странах ЕЭС — 35000 случаев ежегодно, что составляет 9 % от всех смертных случаев вследствие злокачественных новообразований среди людей [1]. В США рак простаты составляет 29 % от всех диагностируемых раков у мужчин и 13 % от всей онкологической смертности [2].

Клиническая картина РПЖ разнообразна, но наиболее часто клинические проявления местно-распространенного РПЖ связаны с обструктивной или ирритативной симптоматикой нижних мочевых путей, интенсивность и частота которой выше на более поздних стадиях заболевания. Затрудненное, учащенное мочеиспускание, ослабление струи мочи, необходимость натуживания во время мочеиспускания, неполное опорожнение мочевого пузыря, никтурия, императивные позывы к мочеиспусканию, острая задержка мочеиспускания не являются патогномоничными симптомами для РПЖ и характерны для многих заболеваний предстательной железы, в том числе для доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), диагноз которой устанавливается 70–80 % пациентам пожилого возраста [3]. Исходя из этого, симптомы поражения нижних мочевыводящих путей часто обусловлены как наличием РПЖ, так и ДГПЖ. При этом определить степень влияния каждого из этих заболеваний на выраженность симптомов поражения нижних мочевыводящих путей довольно трудно.

Наиболее распространенным методом паллиативного лечения РПЖ является гормональная терапия. Любое лечение, направленное на снижение концентрации андрогенов в организме, носит название «гормональная те-

рапия» [4]. Снижение уровня тестостерона в сыворотке крови приводит к терапевтическому эффекту у больных с гормонально-чувствительным РПЖ. Так, двусторонняя орхиэктомия вызывает облегчение симптомов, в том числе поражений нижних мочевыводящих путей, у 70–80 % больных прогрессирующим РПЖ [5].

В то же время среди большого количества фармакологических препаратов для лечения ДГПЖ препаратами выбора в лечении симптомов поражения нижних мочевыводящих путей являются α -адреноблокаторы, которые являются таковыми благодаря высокой эффективности и небольшому количеству побочных эффектов [6]. Механизм действия α -адреноблокаторов при ДГПЖ двоякий. Снижение тонуса гладкомышечных элементов простаты, шейки мочевого пузыря и задней уретры приводит к уменьшению динамической составляющей инфравезикальной обструкции, с одной стороны. С другой, у части пожилых мужчин с ДГПЖ вторичные структурно-функциональные изменения детрузора обструктивного характера могут усугубляться стрессорными (прямое катехоламиновое воздействие) и ишемическими (спазм сосудов) повреждениями гладкомышечных элементов мочевого пузыря. Эфферентным звеном стресс-реакции являются соответствующие волокна симпатических нервов и адренорецепторы. В этих случаях мочевой пузырь испытывает повышенное воздействие катехоламинов и, как следствие этого процесса, возникают расстройства биоэнергетики и функции детрузора [7]. При различных патологических состояниях нижних мочевых путей, включая инфравезикальную обструкцию, причиной которой может являться как РПЖ, так и ДГПЖ, увеличивается активность и количество адренорецепторов, что также способствует спазму гладкомы-

печных элементов шейки мочевого пузыря, простатического отдела уретры и развитию симптомов поражения нижних мочевыводящих путей [8, 9]. В таких условиях применение α_1 -адреноблокаторов приводит к расслаблению гладкой мускулатуры простаты и задней уретры вследствие блокады α_1 -адренорецепторов, что позволяет уменьшить выраженность проявлений симптомов поражения нижних мочевыводящих путей.

Целью данной работы было оценить результаты применения α_1 -адреноблокаторов в сочетании с гормональной терапией местнораспространенного РПЖ в отношении лечения симптомов поражения нижних мочевыводящих путей.

Материал и методы. В Харьковском областном клиническом центре урологии и нефрологии под наблюдением находилось 16 пациентов в возрасте от 54 до 66 лет с впервые выявленным РПЖ в стадии T1c-2aNOMO-1 в сочетании с ДГПЖ и клиническими проявлениями симптомов поражения нижних мочевыводящих путей (опытная группа). Диагноз РПЖ был подтвержден гистологически. Пациентам проводилась гормональная терапия стероидным антиандрогеном ципротерона ацетатом (ЦПА) в дозе 300 мг в день per os. ЦПА — стероидный антиандроген, имеющий дополнительные прогестагенные эффекты, который угнетает секрецию гонадотропинов и снижает уровень тестостерона до концентраций, которые отмечаются при кастрации. Это двойное действие делает ЦПА альтернативным препаратом применению орхиэктомии или использованию аналогов РГ-ЛГ [10]. Одновременно с приемом ЦПА больные в течение 1 мес получали лечение селективным α -адреноблокатором альфузозином (Дальфаз®) в дозе 10 мг в день. Контрольная группа включала 15 пациентов. Группы больных не различались между собой по половозрастным характеристикам, характеру опухолевого процесса, выраженности симптомов поражения нижних мочевыводящих путей и другим показателям. Пациентам контрольной группы проводилась гормональная терапия РПЖ с помощью ЦПА в дозе 300 мг в день per os без применения α -адреноблокатора альфузозина.

Дополнительными критериями включения пациентов в данное исследование были показатель качества жизни QOL не менее 3 баллов, максимальная скорость потока мочи Q_{\max} не более 12 мл/с и не менее 5 мл/с, объем мочеиспускания не менее 100 мл, объем остаточной мочи не более 150 мл. Показатель IPSS у пациентов составлял не менее 13 баллов.

Больным до начала лечения проводилось обследование, включающее: клинические и биохимические анализы крови, определение уровня ПСА, показателей IPSS и QOL, урофлоуметрия, УЗИ.

Исходные показатели клинического обследования больных до лечения были следующими: суммарный балл симптоматики по шкале IPSS в опытной группе — $18,2 \pm 0,8$ (контрольная группа — $18,6 \pm 0,8$); QOL — $(4,2 \pm 0,2)$ балла (контрольная группа — $(4,1 \pm 0,2)$ балла); объем предстательной железы по данным трансректального ультразвукового исследования V — $(68,1 \pm 1,8)$ см³ (контрольная группа — $(67,3 \pm 1,8)$ см³); Q_{\max} — $(8,1 \pm 0,3)$ мл/с при среднем объеме выделенной мочи $(171,8 \pm 11,3)$ мл (контрольная группа Q_{\max} — $(8,2 \pm 0,3)$ мл/с); количество остаточной мочи в мочевом пузыре $V_{\text{ост}}$ — $(81,2 \pm 5,1)$ мл (контрольная группа — $(85,4 \pm 5,7)$ мл); уровень ПСА — $(17,6 \pm 0,9)$ нг/мл (контрольная группа — $(18,1 \pm 0,9)$ нг/мл). Оценка результатов терапии проведена через 1 мес после лечения.

Результаты и их обсуждение. В течение срока наблюдения уменьшение дизурических явлений отмечено у 68,7 % больных опытной группы. Субъективное улучшение наблюдалось в среднем через $(9,5 \pm 0,7)$ дней от начала лечения. В то же время в контрольной группе количество больных, субъективно прореагировавших на лечение в течение 1 мес, было меньшим — 53,3 % и уменьшение выраженности симптомов поражения нижних мочевыводящих путей наблюдалось к концу периода наблюдения. Таким образом, результатом назначения α -адреноблокатора альфузозина в дополнение к ЦПА был более ранний клинический эффект от лечения.

Динамика субъективных и объективных показателей качества мочеиспускания представлена в таблице.

Результаты лечения больных ($M \pm m$)

Критерий оценки	Опытная группа (n=16)		Контрольная группа (n=15)	
	исходные данные	после 4 нед терапии	исходные данные	после 4 нед терапии
ПСА, нг/мл	$17,6 \pm 0,9$	$7,9 \pm 0,6$	$18,1 \pm 0,9$	$8,1 \pm 0,6$
IPSS, баллы	$18,2 \pm 0,8$	$12,1 \pm 0,7$	$18,6 \pm 0,8$	$14,4 \pm 0,7$
QOL, баллы	$4,2 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,1$	$4,1 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,1$
Q_{\max} , мл/с	$8,1 \pm 0,3$	$10,3 \pm 0,3$	$8,2 \pm 0,3$	$9,3 \pm 0,3$
$V_{\text{ост}}$, мл	$81,2 \pm 5,1$	$46,8 \pm 5,4$	$85,4 \pm 5,7$	$68,5 \pm 5,5$

Применение альфузозина в дополнение к гормональной терапии не оказало влияния на снижение уровня ПСА — различие в изменениях уровня антигена в обеих группах недостоверно ($p > 0,05$). В то же время в опытной группе пациентов отмечено более выраженное улучшение субъективных и объективных показателей качества мочеиспускания. Количество баллов по шкале IPSS к концу периода наблюдения в опытной группе составило $12,1 \pm 0,7$ (контрольная группа — $14,4 \pm 0,7$ при $p < 0,05$). Также в опытной группе пациентов достоверно более выраженным было улучшение качества жизни, увеличение Q_{\max} и уменьшение количества остаточной мочи ($p < 0,05$).

Выводы

Более раннее и выраженное уменьшение симптомов поражения нижних мочевыводящих путей в группе больных, получавших одновременно с гормональной терапией лечение

селективным α -адреноблокатором, обусловлено как действием ЦПА, уменьшающим не только объем рака предстательной железы (РПЖ), но и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) [11], так и фармакологическими эффектами альфузозина. Это делает целесообразным применение α -адреноблокаторов в терапии больных РПЖ в сочетании с ДГПЖ с клиническими проявлениями симптомов поражения нижних мочевыводящих путей для достижения более раннего и выраженного улучшения качества мочеиспускания. Вместе с тем необходимо проведение исследований по изучению отдаленных эффектов длительного применения селективных α -адреноблокаторов у больных РПЖ, поскольку, по нашему мнению, в связи с эффектом уменьшения тонуса сосудов и увеличения кровоснабжения предстательной железы вероятно более быстрое прогрессирование новообразования с более высоким риском метастазирования.

Список литературы

1. Wingo P.A., Tong T., Bolden S. Cancer statistics. C. A. Cancer J. Clin. 1995; 45: 8–30.
2. Landis S.H., Murray T., Wingo P.A. Cancer statistics, 1998. C. A. Cancer J. Clin. 1998; 48: 6–29.
3. Возианов А.Ф., Пасечников С.П. Современные подходы к лечению аденомы предстательной железы. Лікування та діагностика 1998; 1, 9: 10–13.
4. Garnick M.B. Prostate cancer: screening, diagnosis and measurement. Ann. Int. Med. 1993; 118: 804–818.
5. Kaisary A.V., Tyrrel C.J., Peeling W.B., Griffiths K. Comparison of LH-RH analogue (Zoladex) with orchidectomy in patient with metastatic prostate carcinoma. Brit. J. Urol. 1991; 67: 502–508.
6. Holigrew H.L. Current trends in management of men with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. Urology 1998; 51: 1–7.
7. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Опыт лечения расстройств мочеиспускания у мужчин и женщин препаратом дальфазом-ретард. Урология 2001; 4: 47–48.
8. Савченко Н.Е., Строцкий А.В., Жлоба П.П. Нехирургические методы лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Минск, 1998. 63 с.
9. Ягафарова Р.К., Зубань О.Н. α -адреноблокаторы (дальфаз) при нарушении резервуарной функции мочевого пузыря. Урология 2001; 3: 23–26.
10. Dearnaley D.P. Cancer of prostate. BMJ 1994; 308: 780.
11. Велиев Е.И. Гормонотерапия местно-распространенного и диссеминированного рака предстательной железы: современные подходы. Практич. онкология 2001; 2 (6): 17–23.

α -АДРЕНОБЛОКАТОРИ (ДАЛЬФАЗ) В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

В.М. Лісовий, Г.Г. Хареба, Д.О. Ємець

Проведена оцінка результатів застосування α -адреноблокаторів у сполученні з гормональною терапією місцево-поширеного рака передміхурової залози (РПЗ). Зроблено висновок про доцільність застосування α -адреноблокаторів у комплексній терапії хворих на РПЗ із симптомами нижніх сечовидільних шляхів для досягнення більш раннього і вираженого поліпшення якості сечовипускання.

Ключові слова: рак передміхурової залози, α -адреноблокатори, комплексна терапія.

α -ADRENOBLOCKERS (DALFAZ) IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

V.N. Lesovoy, G.G. Khareba, D.A. Yemets

The analysis of use α -adrenoblockers and hormone therapy in complex treatment of patients with prostate cancer is given. The conclusion about useful use of α -adrenoblockers in complex therapy of the patients with prostate cancer with low urinary tract symptoms for improvement of emiction is made.

Key words: prostate cancer, α -adrenoblockers, complex therapy.

Поступила 06.12.02

БИОГЕННЫЕ АМИНЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕВЫХ ПРОЦЕССОВ МАТКИ И ЯИЧНИКОВ

Е.А. Акулина, И.М. Макарук, К.В. Ярынич

*Харьковская медицинская академия последипломного образования
Кировоградский онкологический диспансер*

У 65 больных раком яичников и тела матки изучен уровень содержания в крови и тканях адреналина, норадреналина и серотонина. Установлены различные уровни содержания данных веществ в зависимости от стадии и гистотипа процесса.

Ключевые слова: серотонин, адреналин, норадреналин, медиаторы, гормоны, симпатoadреналовая система, рак яичников, рак матки.

Наиболее сложной задачей современной онкологии остается ранняя диагностика рака репродуктивных органов, что связано с высокими темпами роста заболеваемости и неутешительными результатами лечения женщин с данной патологией.

Одной из целей клинических исследований при раке любой локализации является разработка методов, которые могут быть использованы не только для выявления уже развившейся злокачественной опухоли, но и для оценки тех изменений в функциональном состоянии организма, которые предшествуют возникновению патологического процесса.

Опухоль в организме, создавая хроническую стрессовую реакцию, существенно влияет на состояние гомеостаза и, в первую очередь, на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую и гипоталамо-гипофизарно-яичниковую системы, которые являются одними из важнейших звеньев, способствующих сохранению постоянства внутренней среды [1, 2]. В связи с этим большое значение приобретает выяснение биохимических основ патологических процессов, возникающих при опухолях матки и придатков.

Развитие опухолей репродуктивной системы у женщин сопровождается изменениями в соотношении медиаторного и гормонального звеньев симпатoadреналовой системы [2]. Также существует мнение о безусловной связи между содержанием серотонина в крови и ростом опухоли любой локализации [1, 2].

Однако отсутствие единой методики исследования и противоречивость литературных данных, затрудняющих сопоставление полученных результатов и их интерпретацию [1–3], послужили основанием для изучения обмена биогенных аминов при патологических процессах матки и придатков.

Материал и методы. Обследовано 65 больных: 35 — раком тела матки (РТМ) и 30 —

раком яичников (РЯ). Диагноз был установлен на основании данных клинических, лабораторных, инструментальных исследований и верифицирован морфологически.

Содержание катехоламинов определяли модифицированным флюориметрическим методом А.М. Бару и Т.П. Бойко [4], концентрацию серотонина — по методике Л.С. Костюковской [5]. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. По данным лабораторных исследований, у практически здоровых лиц содержание адреналина в крови равнялось ($2,46 \pm 0,70$) нмоль/л, норадреналина — ($3,23 \pm 0,70$) нмоль/л, соотношение А/НА составляло 1,0 : 1,3, содержание серотонина — ($1,55 \pm 0,60$) мкмоль/л.

При обследовании женщин с опухолями органов репродуктивной системы у всех больных обеих групп выявлено достоверное повышение содержания серотонина, адреналина и норадреналина, что указывает на нарушение их биосинтеза при злокачественном процессе в организме, независимо от их локализации (табл. 1).

При раке яичников и тела матки отмечено повышение экскреции адреналина и норадреналина, свидетельствующее об активации симпатoadреналовой системы. Согласно данным [2, 6] возбуждение ретикулярной формации, стимуляция гипоталамической нейросекреции способствуют повышению концентрации катехоламинов в плазме крови, что приводит к нарушению функции яичников, интенсификации или увеличению потребности тканей в кислороде, активации перекисного окисления липидов, способных повредить биологические мембраны, создавать условия для возникновения опухолей. Хроническое напряжение адаптационных механизмов способно приводить к дисфункции репродук-

Таблица. 1. Содержание биогенных аминов у больных раком тела матки (РТМ) и яичников (РЯ)

Показатель	Норма	РТМ (n=35)	РЯ (n=30)
Адреналин, нмоль/л	2,46±0,70	8,2±0,7	9,66±1,20
Норадреналин нмоль/л	3,23±0,70	15,5±0,4	14,1±1,9
А/НА	1,0 : 1,3	1,00 : 1,89	1,00 : 1,45
Серотонин, мкмоль/л	1,55±0,60	5,15±0,7	5,25±1,10

тивных органов, создавать условия для возникновения предопухолевой и опухолевой патологии. Следовательно, можно предположить участие избыточного количества катехоламинов в возникновении ряда злокачественных опухолей, в частности рака матки и яичников. У исследованных больных определялось заметное нарушение количественного соотношения между содержанием адреналина и норадреналина в крови. По данным [2, 6–8], у здоровых людей уровень норадреналина превышает уровень адреналина в 1,1 раза. При раке тела матки и яичников сохраняется количественное преобладание норадреналина над адреналином, однако соотношение А/НА несколько превышает норму. Увеличение соотношения А/НА в условиях абсолютного увеличения их концентрации в биологических жидкостях свидетельствует о формировании в организме состояния гиперметаболизма, то есть активации окисления норадреналина в адреналин.

При анализе содержания серотонина в крови у данных групп больных отмечено 3-кратное превышение его нормальных показателей, и согласно гипоталамической концепции В.М. Дильмана [9] полученные данные, вероятнее всего, подтверждают теорию гиперадаптоза, связанную с повышением активности гипоталамо-гипофизарного комплекса в результате снижения концентрации дофамина и повышения уровня серотонина,

что, в свою очередь, может являться условием для развития ряда опухолей.

Определяли также содержание биогенных аминов в крови и тканях в зависимости от структуры опухоли для выявления их взаимосвязи (табл. 2).

Установлено, что при высокодифференцированной аденокарциноме эндометрия содержание серотонина возрастает в 3,7 раза, адреналина — в 2,1 раза, а уровень норадреналина в 6,8 раза превышает норму. С увеличением степени злокачественности наблюдается повышение содержания адреналина: в 4,6 раза при умереннодифференцированной аденокарциноме и в 5,1 раза при низкодифференцированной и снижение уровня норадреналина и серотонина.

При исследовании концентрации катехоламинов и серотонина в тканях были установлены следующие закономерности: при высокодифференцированной аденокарциноме выше уровень адреналина, а при умеренной и низкой дифференцировке резко возрастает уровень норадреналина, что приводит к изменению их соотношения и характеризует степень нарастания злокачественности процесса.

Несмотря на фактические материалы о зависимости между функциональным состоянием симпатоадреналовой системы и степенью злокачественности, остаются неясными конкретные механизмы прямого и опосредованного влияния этой системы на рост опухоли.

Таблица. 2. Распределение биогенных аминов в крови и тканях у больных раком тела матки (РТМ) в зависимости от дифференцировки опухоли

Показатель, нмоль/л	РТМ аденокарцинома					
	кровь			ткань		
	высоко (n=12)	умеренно (n=20)	низко (n=3)	высоко (n=12)	умеренно (n=20)	низко (n=3)
Адреналин, нмоль/л	5,2±1,2	11,33±1,7	19,4±1,5	84,4±4,5	126,5±5,6	208,6±6,4
Норадреналин, нмоль/л	22,1±2,3	8,93±1,5	6,9±1,4	60,8±4,1	291,0±8,5	326,5±5,7
А/НА	1,00:4,25	1,00:0,76	1,00:0,35	1,00:0,72	1,0:2,3	1,0:1,6
Серотонин, мкмоль/л	5,8±1,2	4,97±1,1	3,76±1,1	2,7±0,8	2,3±0,9	2,0±1,1

Таким образом, при патологических состояниях органов репродуктивной системы у женщин отмечаются выраженные метаболические нарушения в организме, что подтверждается данными [2, 3, 6]: при прогрессировании опухолевого роста, снижении дифференциации опухоли, метастазировании и снижении защитных механизмов уровень серотонина и норадреналина в крови значительно снижается (табл. 3).

значительно превышает количество норадреналина, их соотношение равно 2:1 и 3:1, что указывает на состояние гиперметаболизма и преимущества окисления норадреналина в адреналин. Возможно, этот факт может являться одной из причин более тяжелого клинического течения процесса у больных с цистаденокарциномой яичников.

При исследовании уровня серотонина в тканях выявлено, что при цистаденокарцино-

Таблица. 3. Распределение биогенных аминов в крови и тканях в зависимости от гистотипа рака яичников

Показатель	Морфологический диагноз рака яичников			
	кровь		ткань	
	цистаденокарцинома	прочие гистол. типы	цистаденокарцинома	прочие гистол. типы
Адреналин, нмоль/л	9,66±1,20	14,2±1,8	85,06±4,60	48,0±3,2
Норадреналин, нмоль/л	14,1±1,9	7,7±1,3	28,54±2,60	63,0±3,2
А/НА	1,00:1,45	1,0:0,5	1,00:0,33	1,0:1,3
Серотонин, мкмоль/л	5,25±1,10	2,1±0,7	2,2±0,7	0,77±0,90

При этом уровень серотонина в опухолевой ткани с уменьшением дифференцировки нарастает от 2,7±0,8 до 3,3±0,9 согласно данным [1, 2]; рост опухоли гормонозависимых структур находится в определенной зависимости от влияния серотонина. Однако механизм этого влияния еще не выяснен.

При цистаденокарциномах яичников выявлено числовое преобладание норадреналина над адреналином, соотношение А/НА при этом практически соответствует норме, при других гистологических верификациях концентрация адреналина и в крови и в тканях

максимально больше, чем при других гистотипах рака яичников: (2,2±0,7) и (0,77±0,90) мкмоль/л соответственно.

Выводы

Выявлено нарушение метаболизма катехоламинов и серотонина у больных раком яичников и матки.

Высокое содержание серотонина в тканях может рассматриваться как элемент усиления противоопухолевой защиты, а гиперкатехолемиа может быть одной из причин развития опухоли и соответствующих клинических проявлений.

Список литературы

1. Аюбян А.А., Арутюнян М.В., Агаветян А.М. Биогенные амины в комплексной диагностике аденокарциномы и аденомы толстой кишки. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1997; 2: 63–66.
2. Курский М.Д., Бакшеев Н.С. Биохимические основы механизма действия серотонина. К.: Наук. думка, 1974. 295 с.
3. Зудикова С.И. Характер обмена биогенных аминов у больных миомой матки. Акуш. и гинекол. 1987; 7: 19–21.
4. Бару А.М., Бойко Т.П. Методика исследования катехоламинов с повышением специфичности 3-оксииндоловой процедуры. Актуальные проблемы эксперим. и клин. эндокринологии: Тез. Республ. конф., г. Харьков, дек. 1979 г. Харьков, 1979: 126–127.
5. Костюковська Л.С. Удосконалений метод визначення серотоніну крові у хворих в клінічній неврології та психіатрії. Укр. вісник психоневрології 1993; 1: 52–54.
6. Пужинський С., Бидзінський А., Гауптманн М. и др. Катехоламинергическая и серотонинергическая системы при депрессии. Вестн. АМН СССР 1982; 1: 66–68.
7. Агаев И.Н. Биогенные амины и функция коры надпочечников у больных раком молочной железы. Вопросы онкологии 1977; XXIII, 2: 33–36.
8. Незамов Ф.А. Роль биогенных аминов в норме и патологии. Вестн. АМН СССР 1984; 3: 3–7.
9. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. Л.: Медицина, 1983. 262 с.

БИОГЕННІ АМІНИ В КОМПЛЕКСНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ПУХЛИННИХ ПРОЦЕСІВ МАТКИ І ЯЄЧНИКІВ

Е.А. Акуліна, І.М. Макарук, К.В. Яринич

У 65 хворих на рак яєчників і тіла матки вивчено рівень утримання в крові і тканинах адреналіну, норадреналіну і серотоніну. Встановлено різноманітні рівні утримання даних речовин в залежності від стадії та гістотипу процесу.

Ключові слова: серотонін, адреналін, норадреналін, медіатори, гормони, симпатoadреналова система, рак яєчників, рак матки.

BIOGEN AMINS IN COPLEX DIAGNOSIS OF PATHOBIOLOGY PROCESSES OF UTERUS AND OVARIAN

E.A. Akulina, I.M. Makaruk, K.V. Yarynich

65 patients with ovary and uterus cancer were examined with study of adrenaline, noradrenaline and serothonine level. There were fixed difference levels of these matters contents according on process stage and hystotipe.

Key words: serothonine, adrenaline, noradrenaline, mediators, hormones, sympathoadrenal system, ovary cancer, uterus cancer.

Поступила 27.02.02

ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТОРАКОСКОПИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЭМПИЕМОЙ ПЛЕВРЫ

В.В. Бойко, Зухер Фаджер, П.Е. Нечитайло

Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины, г. Харьков

Приведены результаты лечебно-диагностических торакоскопических вмешательств у 114 больных с острой эмпиемой плевры. На их основании сделан вывод, что усовершенствование техники торакоскопии в будущем будет способствовать более широкому использованию этого метода.

Ключевые слова: эмпиема плевры, лечебно-диагностическая торакоскопия, легочно-плевральные свищи.

Несмотря на определенные успехи в грудной хирургии, рентгенологии, имеются значительные трудности в своевременном распознавании локализации, распространенности и объема изменений органов груди при эмпиеме плевры, в определении ее стадии.

Торакоскопия дает возможность оценить морфологические изменения в париетальной и висцеральной плеврах и поверхности легкого, по прямым и косвенным признакам определить наличие и локализацию бронхоплевральных сообщений, увидеть выраженность гнойно-фибринозных наложений, диагностировать невидимые рентгенологически интраплевральные осумкования и подтвердить распространенность и стадию эмпиемы плевры [1, 2]. Если при посттравматической эмпиеме плевры инородные металлические тела в плевральной полости определяются рентгенологически, то пыжи, ткань одежды и оставленные в плевральной полости салфетки в раннем периоде определяются только при торакокопии.

Основной задачей при оказании помощи больным с эмпиемой плевры является удаление гноя, фибрина, некротических масс из плевральной полости, частичная и полная декорткация легкого, санация ее и адекватное дренирование, а также устранение бронхоплевральных сообщений с полным расправлением легкого в ее остром периоде.

В работе [3] показано, что в лечении эмпиемы плевры важная роль должна отводить-

ся способам механической очистки плевры и ее адекватному дренированию. Этим требованиям в полном объеме отвечают эндоскопические способы, основанные на применении торако- и бронхоскопии.

Материал и методы. Выполнена торакоскопия 114 больным с острой эмпиемой плевры, находившимся в отделении торакальной хирургии института с 2000 по 2002 г., из них 81 (71,05 %) мужчина и 33 (28,95 %) женщины в возрасте от 16 до 74 лет. Сроки госпитализации больных острой эмпиемой плевры — от 1 нед до 2 мес. С мета- и парапневмонической эмпиемой плевры было 85 (74,57 %) чел., посттравматической — 22 (19,29 %), послеоперационной — 7 (6,14 %).

Классификация легочно-плевральных свищей по результатам торакоскопии выполнена по М.А. Потапенкову [4].

I тип — небольшое округлое или овальное отверстие на утолщенной висцеральной плевре, четко отграниченное от окружающих тканей при отсутствии продолжающейся деструкции легочной ткани. Легкое колабировано, подвижно. Париетальная и висцеральная плевры дифференцируются с трудом. При водной пробе продувание.

II тип — свищ в виде «запонки», при этом на месте выхода свища на висцеральную плевру определяется небольшое отверстие, а под висцеральной плеврой — участок деструкции легочной паренхимы, размеры которого зна-

чительно превышают размеры свища. Парие- тальная и висцеральная плевры значительно утолщены, особенно вокруг фистулы. Легкое колабировано. При водной пробе продувание.

III тип — легочно-плевральные фистулы множественные, открываются в участок разрушенной некротизированной паренхимы легкого. При небольших сроках заболевания свищи открыты или прикрыты фибрином, после удаления которого достаточно хорошо доступны для визуального осмотра. Парие- тальная и висцеральная плевры резко утолще- ны, выражены фибринные наложения вокруг свищей. Легкое значительно колабировано, малоподвижно. Большое количество гнойно- го экссудата.

Результаты исследования. Проявления острой неспецифической эмпиемы плевры были следующими:

	Кол-во больных	%
Гнойный экссудат	38	33,33
Серозно-гнойный экссудат	54	47,37
Серозный экссудат с содер- жанием нейтрофилов около 1/2 в поле зрения	22	19,30
Утолщенная и ригидная па- риетальная и висцеральная плевра	45	39,47
Деструктивный пульмонит с некротическими тканями	12	10,52
Деструктивный пульмонит, свободный от некротических тканей	18	15,78
Интраплевральные осумко- вания	24	21,05
Бронхоплевральные фистулы	18	15,78

Пассивная тактика при пункционном ле- чении и сведение эмпиемной полости на дре- наже не позволяет добиться положительного результата, нередко приводит к значительному выпадению масс фибрина и тем самым к хронизации процесса с образованием ригид- ной эмпиемной полости и циррозу легкого.

Благодаря диагностическим возможно- стям торакоскопии были выполнены простей- шие оперативные приемы, которые позволи- ли избежать в ряде случаев перехода в хрони- ческую эмпиему плевры. Лечебные техниче- ские приемы выбирали в зависимости от то- ракоскопической картины внешних измене- ний органов груди.

Оперативный этап торакоскопии включал следующие технические приемы: аспирацию гноя, фибрина, разрушение интраплевраль- ных осумкований, промывание эмпиемной

полости раствором антисептика, удаление фибринных пленок с висцеральной плевры, разрушение спаек между парие тальной и вис- церальной плеврами, направленное и сквоз- ное дренирование эмпиемной полости. Для устранения проявлений эмпиемы плевры од- новременно применяли несколько лечебных приемов.

Частота применения лечебно-торакоско- пических приемов при эмпиеме плевры:

	Кол-во больных	%
Аспирация гноя, фибрина	114	100
Разрушение интраплевраль- ных осумкований	24	21,05
Промывание эмпиемной поло- сти раствором антисептика	114	100
Направленное дренирование эмпиемной полости	111	97,36

При острой парапневмонической эмпиеме плевры в стадии фибринозно-гнойного пле- врита отмечали гнойный экссудат в плевраль- ной полости, напластования фибрина на вис- церальной и парие тальной плевре, рыхлые плевральные сращения. Выраженного утол- щения висцеральной и парие тальной плевры нет, легкое колабировано, подвижно.

При острой посттравматической эмпиеме плевры в стадии фибринозного пле- врита в плевральной полости мутный экссудат, фиб- ринные наложения темно-красного цвета, между ними свертки крови. Висцеральная и парие тальная плевры не дифференцируются из-за напластований свернувшейся крови, легкое поджато, подвижность ограничена. После удаления свертков крови определяются очаги контузии.

При острой послеоперационной эмпиеме плевры без бронхоплеврального свища в ста- дии фибринозно-геморрагического пле- врита в плевральной полости небольшое количество мутного геморрагического экссудата, фибрин- ные наложения выражены незначительно. Легкое колабировано, подвижно. Культи доли покрыта фибрином. При водной пробе легоч- но-плевральная фистула не определяется.

После определения локализации уточня- ли длительность существования гнойной по- лости, стадию воспалительного процесса, рас- пространенность деструктивного пульмонита, наличие там некротических масс.

При длительности пневмоторакса более трех недель и неадекватном дренировании плевральной полости парие тальная и висце- ральная плевры покрываются массивными фибринозными напластованиями, резко утол- щены. Легочная ткань просматривается на

небольших участках. Легочно-плевральные свищи определяются только водной пробой и имеют сформированные эпителизированные устья. В плевральной полости множественные осумкования. Легкое колабировано, ригидно, большое количество гноя.

При эмпиеме плевры более 6–8 недель, развившейся на фоне гангрены легкого, эмпиемная полость очищается от фибрина, появляются грануляции розового цвета. В месте отторжения гангренноизмененных участков легочной ткани видны культы бронхов без свищей и артерий. В паренхиме легкого в отдалении от корня доли, сегмента, множественные свищи III типа. Отдельно расположенные и фиксированные участки гангренозного легкого темно-серого цвета, с выраженным вокруг них гнойным секретом.

Интраплевральные осумкования гноя были у 21,05 % больных, а выраженные гнойно-фибриновые наложения — у 80,8 %. Высокая разрешающая диагностическая возможность торакоскопии позволяла определить дальнейшую тактику и выбрать метод лечения и устранения бронхоплевральных фистул.

При острой эмпиеме плевры в стадии фибринозно-гнойного плеврита и в репаративной стадии на фоне гангрены легкого больному выполняли санационные этапные торакоскопии. После промывания эмпиемной полости 1,5–2,0 л антисептического раствора с антибиотиками широкого спектра действия и лазерной низкочастотной фотокоагуляции механическим путем определяли выраженность фиксации секвестра. Убедившись в том, что удаление его не вызовет кровотечения, секвестр удаляли тупым и острым путем специальным эндоскопическим инструментарием.

У больных острой постпневмонической, посттравматической и послеоперационной эмпиемой плевры в стадии фибринозного и фибринозно-гнойного плеврита, с деструкцией легочной ткани и без нее и даже при гной-

но-резорбтивном истощении разрушали интраплевральные осумкования. Фиксированные фибриновые массы удаляли. При наличии некротических масс на висцеральной плевре их удаляли эндоскопическим путем и аспирировали во время промывания.

У больных острой эмпиемой плевры всех видов и стадий при выраженной фрагментации, колабированном и малоподвижном легком выполняли полную и частичную декортикацию легкого торакоскопическим путем. При этом не всегда удавалось удалить полностью фибриновые образования, но легкое становилось подвижным и заполняло эмпиемную полость.

Разрушение и объединение интраплевральных осумкований произвели в первые 5–10 суток от заболевания, плевральные сращения легко разрушаются тубусом электроотсоса, тампоподдержателем, манипулятором. Под контролем торакоскопа аспирировали гной и фибрин, тщательно промывали эмпиемную полость раствором антисептика с антибиотиком широкого спектра действия (от 500 до 2000 мл).

Выводы

1. Неотложная торакоскопия позволяет при поступлении больного определить локализацию фистулы.

2. Применение лечебных технических приемов под контролем торакоскопа позволяет в большинстве случаев излечить острую эмпиему плевры, избежать ее перехода в хроническую форму.

3. Высокая разрешающая диагностическая возможность торакоскопии определяла дальнейшую тактику и выбор метода лечения и устранения бронхоплевральных фистул.

4. При острой неспецифической эмпиеме плевры рекомендована активная хирургическая тактика и широкое использование по неотложным показаниям лечебных возможностей торакоскопии.

Список литературы

1. Авилова О.М., Гетман В.Г., Макаров А.В. Торакоскопия в неотложной грудной хирургии. К., 1986. 127 с.
2. Вангер Е.А., Субботин В.М., Черкасов В.А., Рудой Е.П. Диагностические возможности торакоскопии при экссудативном плеврите. Торакальная хирургия. Тез. научн. конф. М., 1993. 23 с.
3. Лукомский Г.И. Неспецифическая эмпиема плевры. М.: Медицина, 1976. 286 с.
4. Потапенко М.А., Шипулин П.П. Эндоскопические методы лечения эмпиемы плевры и пиопневмоторакса. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 1995; 1: 56–57.

ЛІКУВАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНА ТОРАКОСКОПІЯ У ХВОРИХ З ГОСТРОЮ НЕСПЕЦИФІЧНОЮ ЕМПІЕМОЮ ПЛЕВРИ

В.В. Бойко, Зухер Фаджер, П.Є. Нечитайло

Наведено результати лікувально-діагностичних торакоскопичних втручань у 114 хворих з гострою емпіемою плеври. Зроблено висновок, що удосконалення техніки торакоскопії в майбутньому буде сприяти більш широкому застосуванню цього методу.

Ключові слова: емпіема плеври, лікувально-діагностична торакоскопія, легенево-плевральні нориці.

THERAPEUTICO-DIAGNOSTICAL THORACOSCOPY IN ACUTE NON SPECIFIC PLEURAL EMPYEMA

V.V. Boyko, Zuher Fajer, P.E. Nechitaylo

The work shows results of therapeutico-diagnostical thoracoscopy in 114 patients with acute non specific pleural empyema. And ground, permit removal in provement technick of thoracoscopy to assist in development of method.

Key word: *pleural empyema, therapeutico-diagnostical thoracoscopy, pulmonary pleural mumps.*

Поступила 16.01.03

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЕННОЙ КРОВОТЕЧЕНИЕМ, С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

В.В. Бойко, Стефен Табири

Харьковский государственный медицинский университет

На основании клинических и инструментальных исследований, проведенных над 106 (69 мужчин и 37 женщин) больными с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением, с избыточной массой тела, разработана программа диагностики и лечения, которая позволила улучшить непосредственные результаты лечения и тем самым уменьшить послеоперационные осложнения с 27,8 до 19,0 % и летальность с 11,7 до 6,3 %.

Ключевые слова: *язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, программа диагностики и лечения, послеоперационные осложнения.*

В структуре ургентной хирургической патологии ведущее место занимает язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), осложненная кровотечением [1–3]. Показатели послеоперационных осложнений и летальности в хирургии ЯБДПК, осложненной кровотечением, сохраняются на довольно высоком уровне, особенно у больных с выраженной сопутствующей патологией, в том числе с избыточной массой тела (ИМТ) [4].

Вопросы тактики и выбора объема хирургического лечения у больных с язвенным кровотечением и сопутствующей ИМТ изучены недостаточно, и поэтому они стали предметом настоящей работы.

Целью настоящего исследования явилось улучшение непосредственных результатов диагностики и дифференцированного лечения больных ЯБДПК, осложненной кровотечением, с сопутствующей ИМТ путем разработки алгоритма.

Материал и методы. Проведено клиническое наблюдение над 106 (69 мужчин и 37 женщин) больными с ЯБДПК, осложненной кровотечением, с ИМТ. Больные были разделены на две группы. Первую контрольную группу составили 43 больных, которым выполнено оперативное вмешательство по общепринятой методике лечения. Истории болезни были взяты из архива. Во вторую опытную группу включены 63 больных, которым также выполнено хирур-

гическое лечение по поводу ЯБДПК, осложненной острым желудочно-кишечным кровотечением (ОЖКК) с использованием разработанного алгоритма. В контрольной группе мужчин было 33 (76,7 %), женщин — 10 (23,3 %), в опытной — соответственно 36 (57,1 %) и 27 (42,9 %). Возраст больных обеих групп — от 24 до 74 лет. Степень ОЖКК оценивали в соответствии с классификацией А.А. Шалимова и В.Ф. Саенко (1987). В контрольной группе I степень ОЖКК была у 19 (44,2 %) больных, II — у 11 (25,6 %), III — у 13 (30,2 %). В опытной группе I степень ОЖКК была у 18 (28,6 %) больных, II — у 20 (31,7 %), III — у 25 (39,7 %). ИМТ определяли в соответствии с классификацией ВОЗ [5]. В контрольной группе I степень ИМТ отмечена у 17 (39,5 %) больных, II — у 24 (55,8 %), III — у 2 (4,7 %), а в опытной — у 14 (22,2 %), 43 (68,3 %) и 6 (9,5 %) соответственно.

Эндоскопическое исследование двенадцатиперстной кишки и желудка проводили с помощью фиброгастроскопа «GiFQ-20» фирмы «Olympus» и видеоэндоскопической системы WC-88PP. Полученные результаты исследования статистически обработали с помощью программ [6].

Иссечение язвы с ваготомией наиболее часто выполнялось у больных с ИМТ I (64,5 %). Резекция желудка выполнена у 6,5 % больных с ИМТ I и у 2,9 % с ИМТ II (рис. 1). Иссечение язвы выполнялось в 1,5 раза чаще. У больных

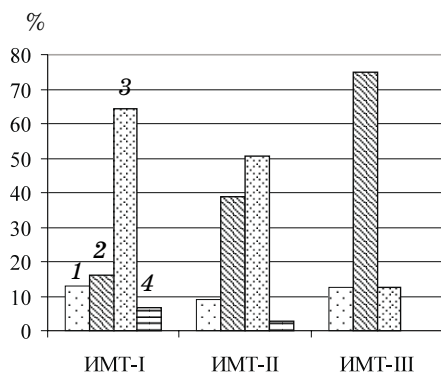


Рис. 1. Количество оперативных вмешательств в зависимости от степени ИМТ:

1 — эндоскопический гемостаз; 2 — иссечение язвы; 3 — иссечение язвы + ваготомия; 4 — резекция

с ИМТ II, и в 3 раза чаще, чем у больных с ИМТ III, по сравнению с больными с ИМТ I. Активность кровотечения определяли по методике Forrest (1974): Ia, Ib (активное кровотечение) было у 48 (47,1 %) больных; IIa, IIb (остановившееся кровотечение) — у 28 (27,5 %); III (полностью остановившееся) — у 26 (25,5 %). Степень операционного риска определяли по шкале ASA — American Society of Anaesthesiologist.

Результаты и их обсуждение. На основании клинических данных, данных об эндоскопических особенностях характера активности кровотечения и степени операционного риска разработан алгоритм диагностики и выбора проводимого лечения (рис. 2). На первом этапе у больных с ИМТ необходимо оценить степень ОЖКК и ИМТ, степень операционного риска по шкале ASA. На втором этапе уточняются

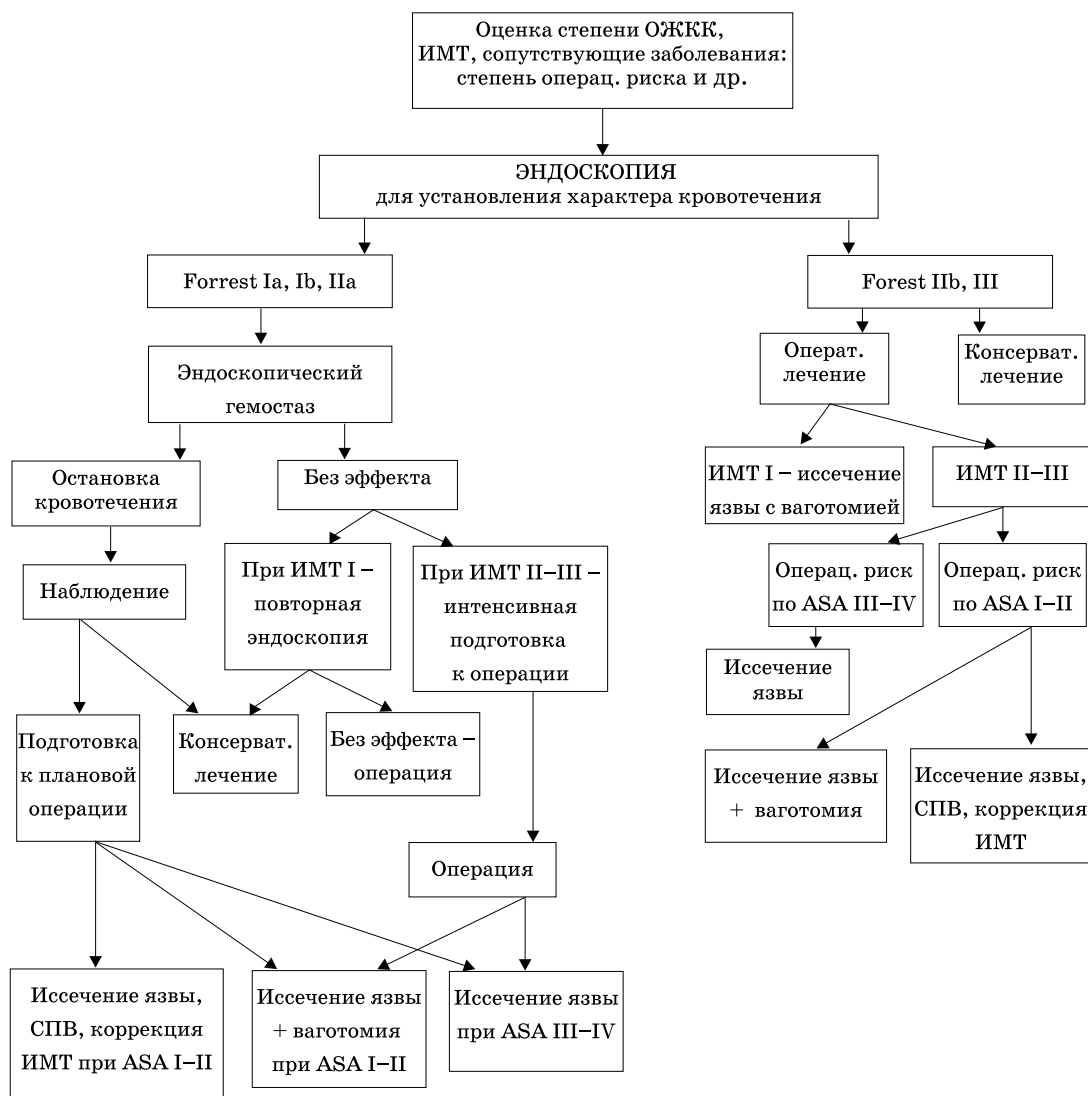


Рис. 2. Алгоритм диагностики и дифференцированного лечения больных ЯБДПК

характер и источник кровотечения (по Forrest) и возможность эндоскопического гемостаза. На третьем этапе в зависимости от эффективности эндоскопического гемостаза проводят консервативное или оперативное лечение. В случаях остановившегося кровотечения проводят наблюдение и консервативное лечение с последующим решением вопроса о выборе оперативного лечения. При активном кровотечении (Forrest Ia, Ib) и наличии видимого сосуда в дне язвы (Forrest IIa) при I степени ИМТ рекомендуется повторный эндоскопический гемостаз, и в случае достижения его показано наблюдение на фоне консервативной противоязвенной терапии. При ИМТ II–III степени и наличии Forrest Ia, Ib и IIa необходимо проводить интенсификацию предоперационной подготовки с последующим оперативным вмешательством в объеме иссечения язвы и курсом противоязвенной терапии в послеоперационном периоде. При Forrest IIb и III показано оперативное вмешательство в объеме, который определяется степенью операционного риска по шкале ASA. При ASA I–II степени целесообразно выполнение иссечения язвы и селективной прокси-

мальной ваготомии, особенно у больных, которые не в состоянии оплатить курс противоязвенной терапии. При ИМТ III, ASA I–II степени и при согласии пациента целесообразна хирургическая коррекция ИМТ с использованием горизонтальной гастропластики по методике клиники и иссечение язвы с селективной проксимальной ваготомией. При операционном риске ASA III–IV степени операцией выбора является иссечение язвы на высоте кровотечения с последующей противоязвенной терапией.

Сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения показал, что среди контрольной группы послеоперационные осложнения наблюдались у 12 (27,8 %) больных, а летальность — у 5 (11,7 %), в то время как у больных опытной группы — соответственно у 12 (19 %) и 4 (6,3 %) больных ($p < 0,001$).

Таким образом, разработанный алгоритм диагностики и дифференцированного лечения при ЯБДПК, осложненной ОЖЖК, у больных с ИМТ позволил улучшить непосредственный результат лечения.

Список литературы

1. *Совцов С.А., Кушниренко О.Ю., Подшивалов В.Ю. и др.* Принципы оказания хирургической помощи больным с язвенными желудочно-кишечными кровотечениями. *Хирургия* 2001; 12: 63–64.
2. *Schoenberg M.H.* Surgical treatment for peptic ulcer and nonvarical bleeding. *Langenbeck's Arch. Surg.* 2001; 386: 98–103.
3. *Zittel T.T., Jehle E.C., Becker H.D.* Surgical management of peptic ulcer disease today — indication, technique and outcome. *Langenbeck's Arch. Surg.* 2000; 385: 84–96.
4. *Мирошников Б.И., Чечурин Н.С.* Язвенное гастродуоденальное кровотечение у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. *Вестн. хирургии* 2000; 1: 106–109.
5. *Roland T. Jung, Cuschieri A.* Essential Surgical Practice. 2001; 1: 227.
6. *Stanton A. Glantz.* Primer of biostatistics, 4-th edition. McGraw-Hill, Inc. New York, 1994.

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ І ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, УСКЛАДНЕНУ КРОВОТЕЧЕЮ, З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА

В.В. Бойко, Стефен Табірі

На основі клінічних та інструментальних досліджень, проведених над 106 (69 чоловіків, 37 жінок) хворими на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, ускладнену кровотечею, з надмірною масою тіла, розроблена програма діагностики та лікування, яка дозволяє поліпшити безпосередні результати лікування і тим самим зменшити післяопераційні ускладнення з 27,8 до 19,0 % і летальність з 11,7 до 6,3 %.

Ключові слова: виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, програма діагностики і лікування, післяопераційні ускладнення.

ALGORITHM DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL TREATMENT FOR DUODENAL ULCER BLEEDING IN OVERWEIGHT PATIENTS

V.V. Boyko, Stephen Tabiri

On the of clinical and instrumental investigation in 106 patients (69 men and 37 women) with duodenal ulcer bleeding, concomitant overweight, algorithm for management and diagnosis was developed, which enabled us to reduce immediate postoperative complications and mortality from 27,8 and 11,7 % to 19,0 and 6,3 % respectively.

Key words: duodenal ulcer, programe diagnosis and treatment, postoperative complications.

Поступила 17.01.03

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИТЕЛИЗАЦИИ ЭКТОПИИ ШЕЙКИ МАТКИ ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

И.Н. Щербина

Харьковский государственный медицинский университет

Проведено изучение процессов эпителизации раневой поверхности шейки матки после высокотемпературной коагуляции, диатермоэлектрокоагуляции, криодеструкции у больных с эктопией шейки матки. Клинико-кольпоскопическая оценка проводилась непосредственно после воздействия, через 24 часа, 7 суток и 2, 4, 6 недель. Обнаружено, что после термовоздействия эпителизация наступает через 4 недели. Замедление процессов эпителизации после криодеструкции обусловлено спецификой низкотемпературного некроза. Более низкая интенсивность эпителизации после ДЭК связана с грубым повреждением тканей шейки матки из-за наводящих токов, глубоко проникающих в шейку матки.

Ключевые слова: *эктопия, эпителизация, кольпоскопия, криовоздействие, диатермоэлектрокоагуляция, термокоагуляция.*

Среди патологических процессов шейки матки наиболее часто встречающимся заболеванием является псевдоэрозия, которая у женщин в возрасте до 30 лет составляет 10–15 % [1]. Общеизвестно, что эктопия является фоном, на котором весьма часто развиваются предраковые состояния и рак шейки матки [2]. В этой связи своевременная диагностика и рациональная терапия эктопии шейки матки являются важнейшим звеном в системе профилактических противоопухолевых мероприятий.

Метод лечения эктопии должен быть радикальным и в то же время весьма бережным, с сохранением анатомо-функциональной полноценности тканей шейки матки, в значительной степени определяющих состояние репродуктивной системы женщины в последующем.

Используемые на сегодняшний день методы терапии — диатермоэлектрокоагуляция (ДЭК), криодеструкция, CO₂-лазеротерапия и другие, несмотря на достаточно высокий лечебный эффект, имеют ряд недостатков [3]. Наиболее частыми из них являются бесплодие, разрывы шейки матки в родах, «синдром коагулированной шейки», кровотечения, рецидивы эктопии.

Большие возможности по их предупреждению открываются при использовании высокотемпературной коагуляции [4], главным достоинством которой является полная гибель эктопических клеток с сохранением жизнеспособности резервных клеток, а также уси-

ление местной иммунореактивности, что ускоряет процессы регенерации.

Целью работы явилось изучение в динамике процессов эпителизации раневой поверхности шейки матки после различных видов хирургических вмешательств.

Материал и методы. Обследовано 160 больных с эктопией шейки матки в возрасте от 18 до 36 лет, которые были разделены на три клинические группы: 1-ю составили 55 (34,4 %) пациенток после термохирургического лечения эктопий шейки матки; 2-ю — 52 (32,5 %) пациентки после ДЭК; 3-ю — 53 (33,1 %) после криодеструкции. Для исключения злокачественности процесса и определения гистологической структуры эктопии проводили прицельную биопсию. Наиболее распространенной гистологической формой была простая (поверхностная) эктопия — у 46 (28,8 %) больных, у 42 (26,3 %) — железисто-папиллярная, у 30 (18,6 %) — железистая и у 17 (19,6 %) — папиллярная. У большинства больных всех клинических групп эктопия располагалась на обеих губах шейки матки вокруг наружного маточного зева и имела размеры 1,5–2,0 см. Группы больных были тождественны по возрасту, состоянию репродуктивной системы, соотношению числа родов к числу аборт, данным кольпоскопического и гистологического исследований.

Оценка процессов эпителизации после проведенных видов хирургического вмеша-

тельства проводилась в динамике, непосредственно после воздействия, через 24 часа, через 7 суток и 2, 4, 6 недель с помощью простой и расширенной кольпоскопии (бинокулярный кольпоскоп, модель 604).

Результаты и их обсуждение. Клинически состояние эктоцервикса после термокоагуляции выглядело следующим образом.

Непосредственно после термокоагуляции на поверхности шейки матки определялась белая, ровная, местами складчатая поверхность, напоминающая пленку, которую можно было легко приподнять пинцетом. Это так назыв. коагуляционный струп, толщиной до 2–3 мм, который четко отвечал размерам и контурам рабочей головки термокоагулятора. Коагуляционный струп окружал венчик гиперемии до 3 мм шириной за счет сети расширенных подэпителиальных сосудов.

Таким образом, при термовоздействии происходит коагуляционный некроз в результате поверхностного термического ожога (III а степень), а зона гиперемии в виде расширения сосудов представляется защитной реакцией, активирующей обменные процессы в неизмененных тканях шейки матки, рядом с некрозом, что позволяет ограничить его распространение вглубь тканей и сохранить репарационные возможности клеточных элементов шейки матки, то есть резервных клеток. Кроме того, такая реакция препятствует развитию обширного альтеративно-воспалительного процесса с последующим разрастанием грубой соединительной ткани (рис. 1).



Рис. 1. Кольпотофотограмма эктопии шейки матки непосредственно после термовоздействия

Через 24 часа после термовоздействия при кольпоскопии у больных определялся умеренный отек ткани шейки матки, область гиперемии вокруг коагуляционного струпа увеличивалась и достигала 5–6 мм. Поверхность была влажной, местами с явлениями лимфорей. Отрицательных субъективных ощущений в этот период женщины не отмечали.

На 7-е сутки после термовоздействия шейка матки при кольпоскопии имела следующий вид. Отек ткани шейки матки значительно уменьшился. У 12 (21,8 %) больных эктоцервикс представлял собой грануляционную ткань ярко-розового цвета с шероховатой поверхностью. В 43 (78,2 %) случаях коагуляционный струп сохранялся, в основном частично. Беловато-сероватая поверхность струпа истончена, сморщена и нередко сочеталась со свободными гиперемизированными участками грануляционной ткани. Наблюдались явления плазмореи. В некоторых случаях из нежной, легко травмируемой грануляционной ткани во время осмотра возникало кратковременное капиллярное кровотечение, которое не требовало гемостатических вмешательств (рис. 2).



Рис. 2. Кольпотофотограмма шейки матки на 7-е сутки после термокоагуляции

В этот период 12 (21,8 %) женщин отмечали незначительное увеличение выделений из половых путей.

Через 2 недели у 49 (89,1 %) женщин поверхность бывшей эктопии была представлена лишь грануляционной тканью, у 6 (10,9 %) грануляции сочетались с бледно-серыми сморщившимися участками некротического струпа. Отечность тканей шейки матки практически исчезла (рис. 3).

Между 7-ми и 13-ми сутками после термовоздействия у 15 (27,3 %) женщин, которые отмечали появление 1–2-дневных кровомазаний, они прекратились самостоятельно.

Спустя 4 недели после термохирургического лечения у 51 (92,7 %) женщины шейка матки в свете кольпоскопа имела обычный вид, характерный для здоровых женщин. Чистая, блестящая, розовая поверхность свидетельствовала о полной эпителизации зоны эктопии многослойным плоским эпителием (рис. 4). При проведении пробы Шиллера вся влажалищная порция шейки матки равномерно окрашивалась раствором Люголя в коричневый цвет.

У 4 (7,3 %) женщин эпителизация шейки матки была неполной и сочеталась с гиперемизированными участками шероховатой грануляционной ткани, расположенной на разной удаленности от наружного зева шейки матки. Жалоб больные в этот период не предъявляли.



Рис. 3. Кольпофотограмма эктоцервикса через 2 нед после термохирургического лечения



Рис. 4. Кольпофотограмма шейки матки спустя 4 нед после термокоагуляции

Спустя 6 недель эпителизация была полностью завершена у 53 (96,4 %) пациенток. Обычного вида многослойный плоский эпителий покрывал всю поверхность шейки матки. Проба Шиллера была одинаково положительной.

У 2 (3,6 %) женщин эпителизация эктопии оставалась неполной.

Исучаемые параметры после криокоагуляции выглядели следующим образом.

После удаления криозонда эктоцервикс имел вид ледяного кратера белого цвета, глубиной до 5 мм, повторяющего очертания и размеры криозонда. Такой характер эктоцервикса приобретает в результате быстрого ишемического некроза тканей шейки матки (рис. 5).

В свете кольпоскопа поверхность шейки матки напоминает картину «снежного поля» с переливающимися на свету мелкими кристалликами льда. Холодовая деструкция при-

водит к резкой дегидратации клеток, обусловленной образованием интра- и экстрацеллюлярного льда. Последний способствует максимальной концентрации электролитов и последующему механическому повреждению клеточных мембран путем сдавливания кристаллами льда. Основным патофизиологическим компонентом крионекроза является денатурация белка и фосфолипидов, прекращение подвижности протоплазмы (терминальный шок), развитие очага ишемического некроза вследствие остановки кровотока [5].

При осмотре пациенток через 24 часа после криовоздействия 25 (47,2 %) женщин жаловались на умеренные боли внизу живота, 42 (79,3 %) отметили усиление выделений из влагалища водянистого характера.

Кольпоскопически шейка матки выглядит «телеобразно», наблюдается выраженный отек и умеренный цианоз ткани. По периферии некротической поверхности визуализируется сетка паретически расширенных сосудов, обращает на себя внимание обильная лимфорея.

Через 7 дней при осмотре шейка матки отечная, струп приобретает желтоватый оттенок, лимфорея не уменьшается, края демаркационной зоны начинают сморщиваться, в некоторых случаях появляются небольшие участки отторжения некротической ткани. В этот период 44 (83,0 %) женщины отмечали обильные водянистые бели, 4 (7,5 %) наряду с обильными выделениями из половых путей указывали на периодически появляющиеся сукровичные или коричневатые выделения.

При осмотре через 14 дней после криовоздействия у 33 (62,3 %) больных некротический струп на поверхности шейки матки отсутствовал, у 16 (30,2 %) отторжение было неполным, у 4 (7,5 %) — струп серовато-желтого цвета со сморщенными краями полностью выполнял поверхность эктоцервикса.

В месте, где некротический струп отсутствовал, поверхность шейки матки была покры-

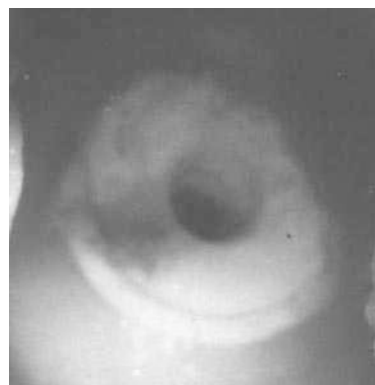


Рис. 5. Кольпофотограмма шейки матки сразу после криовоздействия

та грануляционной тканью. Грануляции выглядели как розово-красная глянцевая неровная поверхность, умеренно отечная, с яркой капиллярной сетью на всем протяжении, с мелкими геморрагиями на поверхности.

Основной жалобой пациенток было усиление белей и частое появление кровянистых и даже менструальноподобных выделений из половых путей — у 40 (75,5 %) обследованных.

К 4-й неделе полная эпителизация шейки матки констатирована у 30 (56,6 %) больных. В остальных случаях отмечалась неполная эпителизация. Репарация эпителия происходила наиболее часто от краев грануляционной области в сторону цервикального канала. Иногда это наблюдалось хаотично, в виде маленьких островков. Проба Шиллера местами была положительной, местами — отрицательной, с просвечиванием кровеносных сосудов грануляции. Кровоточивость раневой поверхности при осмотре была незначительной.

У большинства женщин к этому моменту закончилась очередная менструация. При этом 5 (9,4 %) больных отметили, что менструации начались на 3–4 дня раньше ожидаемого срока, у 8 (15,1 %) она была более обильной, чем до криовоздействия.

Через 6 недель после криохирургического вмешательства у 44 (83,0 %) женщин поверхность эктоцервикса была равномерно покрыта многослойным плоским эпителием, проба Шиллера была равномерно окрашенной в коричневый цвет, то есть констатирована полная эпителизация (рис. 6). У 9 (17,0 %) больных наблюдалась неполная эпителизация шейки матки. При этом на фоне гиперемизированной грануляционной поверхности эктоцервикса были видны очаги неравномерно расположенного, больше по периферии, многослойного плоского эпителия. Поверхность шейки неравномерно окрашивалась раствором Люголя и приобретала мозаичный характер.

Приведенные данные позволяют заключить, что эпителизация эктоцервикса после криодеструкции происходит более длительно, чем после термокоагуляции. По-видимому, это обусловлено спецификой низкотемпературного некроза и восстановлением поврежденных тканей.

После проведенной диатермокоагуляции сразу же на поверхности шейки матки образуется коагуляционный струп неравномерной плотности бело-серого цвета, с венчиком гиперемии вокруг него, 2–4 мм в диаметре. В некоторых местах из-под струпа появляется разной выраженности капиллярное кровотечение.

Через 24 часа после диатермокоагуляции шейка матки выглядела отечной, на поверхности эктоцервикса располагался плотный шероховатый бело-желтый струп (рис. 7). Из-

под струпа выделялась серозно-геморрагическая жидкость.

Через 7 дней после манипуляции у всех больных шейка матки остается отечной, струп от серовато-белого до серовато-желтого оттенков, влажный, с явлениями плазмореи, определяются мелкие геморрагии, струп легко травмируется. Вокруг струпа появляется большое количество сосудов, покрытых истонченным эпителием, которые напоминают петехии.

Через 2 недели после ДЭК кольпоскопически можно было наблюдать начавшееся отторжение некротических тканей. У 7 (13,5 %) больных струп на поверхности шейки матки отсутствовал и эктоцервикс представлял алого цвета сочную, бархатистую, богатую сосудами грануляционную ткань. В 38 (73,1 %) случаях наблюдалось частичное отторжение коагуляционного струпа. При этом серо-желтые складчатые полиморфные участки некротической ткани чередовались с гиперемизированными сочными грануляциями.

Основными жалобами больных на этом этапе были бели, обильные, иногда с примесью крови — в 10 (19,2 %) случаях; кровянистые выделения из половых путей, от незначительных до умеренных, в течение 1–3 дней (с 10-го по 14-й день от момента ДЭК) отмечали 7 (13,5 %) пациенток; 2 (3,9 %) пациентки предъявляли жалобы на тянущие боли внизу живота, однако анальгезирующие препараты применять не приходилось.

Через 4 недели после диатермокоагуляции у 6 (11,5 %) больных частично сохранялся коагуляционный струп, его светло-серые участки сочетались с участками гиперемизированной грануляционной ткани.

У 41 (78,9 %) пациентки поверхность шейки матки представляла собой ярко-розовую грануляционную поверхность с выраженным сосудистым рисунком, легко кровоточащую при прикосновении.

У 5 (9,6 %) больных выявлены начальные процессы регенерации многослойного плоского эпителия, появляющегося в виде тонкого, нежно-розового, гладкого, блестящего окаймления по периферии грануляционной поверхности зоны эктопии. В некоторых местах участки нового плоского эпителия доходили до наружного зева.

Через 6 недель у 5 (9,6 %) больных отмечена полная эпителизация эктопии многослойным плоским эпителием (рис. 8). Поверхность шейки при кольпоскопии розовая, гладкая, блестящая, равномерно окрашивалась раствором Люголя в коричневый цвет.

У 40 (76,9 %) больных наблюдалась картина неполной эпителизации раневой поверхности эктоцервикса многослойным плоским

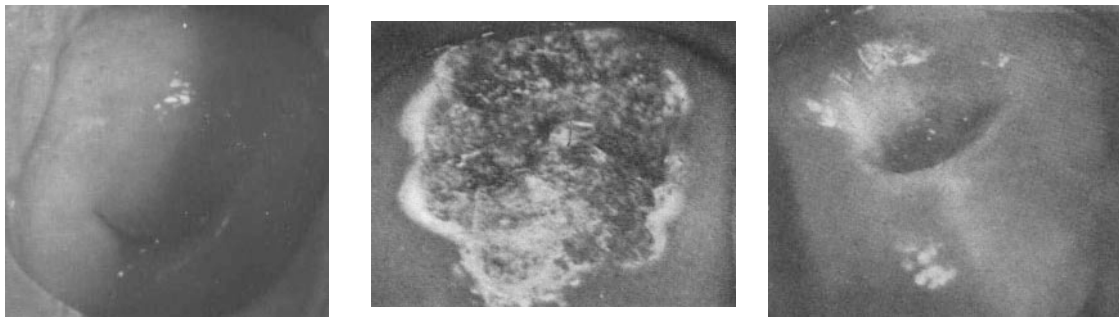


Рис. 6. Кольпофотографія шийки матки спустя 6 нед после криовоздействия
 Рис. 7. Кольпофотографія ектопии шийки матки непосредственно после ДЭК
 Рис. 8. Кольпофотографія шийки матки через 6 нед после ДЭК

епителием. При этом отмечались очаги плоскоклеточной метаплазии — чуть возвышаясь над грануляциями в виде нежно-розовых, гладких, блестящих участков от 3 до 7 мм в диаметре, распространяющихся в направлении от периферии к центру. При нанесении раствора Люголя поверхность эктоцервикса окрашивалась неравномерно, от светло-коричневых до темно-коричневых участков.

У 7 (13,5 %) женщин эпителизация шийки матки после ДЭК полностью отсутствовала. Красно-розовая грануляционная ткань занимала всю поверхность бывшей ектопии. Обращал на себя внимание хорошо выраженный сосудистый рисунок, прикосновение к зоне грануляций вызывало легкое кровотечение.

Список литературы

1. Заболевание шейки матки, влагалища и вульвы. Под ред. проф. В.Н. Прилепской. М.: Медпресс, 2000. 427 с.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. 464 с.
3. Русакевич П.С. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки: симптоматика, диагностика, лечение, профилактика. Минск: Вышэйшая школа, 1998. 368 с.
4. Яковцова А.Ф., Щербина И.Н. Морфологические изменения эктоцервикса при термохирургическом воздействии. Зб. наук. пр. Асоц. акуш.-гінекол. України. К.: Фенікс, 2001: 706–708.
5. Грищенко В.И. Гипотермия и криохирургия в акушерстве и гинекологии. М.: Медицина, 1974. 128 с.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕПІТЕЛІЗАЦІЇ ЕКТОПІЇ ШИЙКИ МАТКИ ПІСЛЯ РІЗНИХ ВИДІВ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ

І.М. Щербіна

Проведено вивчення процесів епітелізації раньової поверхні шийки матки після високотемпературної коагуляції, діатермоелектрокоагуляції, криодеструкції у хворих з ектопією шийки матки. Клініко-кольпоскопічна оцінка проводилася безпосередньо після впливу, через 24 години, 7 днів і 2, 4, 6 тижнів. Виявлено, що після термовпливу епітелізація настає через 4 тижні. Уповільнення процесів епітелізації після криодеструкції зумовлено специфікою низькотемпературного некрозу. Більш низька інтенсивність епітелізації після ДЕК пов'язана з грубим ушкодженням тканин шийки матки через навідні струми, що глибоко проникають у шийку матки.

Ключові слова: ектопія, епітелізація, кольпоскопія, кріовплив, діатермоелектрокоагуляція, термокоагуляція.

COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF UTERUS CERVIX ECTOPY EPITHELIZATION AFTER VARIOUS TYPES OF SURGICAL INTERVENTION

L.N. Scherbina

The study of uterus cervix wound surface epithelization processes after high temperature coagulation, diathermo-electrocoagulation, cryodestruction with patients having uterus cervix ectopy has been carried out

clinical and colposcopic evaluation has been conducted immediately after influence in 24 hours, 7 twenty-four hours and 2, 4, 6 weeks. It was found out that after thermo-influence a complete epithelization was observed with most patients in 4 weeks after influence, with cryotreatment in 6 weeks, after DEK in 8 weeks and more.

Key words: ectopy, epithelization, colposcopy, DEK influence, thermocoagulation.

Поступила 14.02.03

ОЦІНКА ЖІНКАМИ ЯКОСТІ ЗОСЕРЕДЖЕНОЇ НА РОДИНІ ДОПОМОГИ В РАЗІ НЕПЛАНОВАНОЇ ВАГІТНОСТІ

І.О. Могілевкіна

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

Зосереджена на родині допомога в разі непланованої вагітності підвищує задоволення жінки якістю наданої допомоги. Привітне ставлення персоналу та зменшення призначення утеротоніків є найважливішими факторами допомоги. Можливо, що присутність чоловіка сприяє більш привітній поведінці персоналу і таким чином непрямо підвищує задоволення жінок наданою допомогою.

Ключові слова: непланована вагітність, технологія допомоги, задоволення жінок допомогою.

Непланована вагітність має серйозні фізичні, психічні та соціальні наслідки для жінки [1]. За даними літератури, непланована вагітність супроводжується підвищеним ризиком несвочасного звернення за антенатальною допомогою, підвищеним ризиком перинатальної та материнської захворюваності та смертності, зростанням частоти передчасних пологів та народження малюків з меншою масою тіла, підвищеним ризиком психіатричної захворюваності у жінок [1, 2]. Зважаючи на високу частоту непланованої вагітності (79,6 %) та несприятливий вплив її на перебіг вагітності та пологів [3], розробка питань удосконалення надання допомоги в разі непланованої вагітності сприятиме зменшенню ризику та покращенню показників материнської та перинатальної захворюваності та смертності.

Система медичного нагляду за вагітними й роділлями, яка існує на сучасному етапі, спрямована більше на виконання необхідних процедур, ніж на створення сприятливого психоемоційного стану жінки.

Технологією зосередженої на родині допомоги в перинатальному періоді (ТЗРД) [4] передбачається присутність членів сім'ї під час народження дитини і ранній контакт матері і дитини з членами сім'ї в післяпологовому періоді. За цією технологією раціонально використовуються інвазивні методи, пологи розглядаються як процес, що потребує чистоти, а не стерильності, підтримується активна поведінка жінки та вибір нею положення в пологах, безпосередній фізичний контакт матері та дитини відразу після пологів, а також грудне вигодування та спільне перебування матері та дитини в пологовому закладі.

З метою оцінки медико-соціальних переваг ТЗРД в разі непланованої вагітності було проведено анонімне соціологічне дослідження серед жінок через 6 місяців після пологів.

Матеріал і методи. Спеціально розроблений опитувальник, що містив 54 запитання, було розіслано 344 жінкам, вагітність яких була непланованою (за даними попереднього опитування). Із цього числа 98 жінок отримали допомогу за технологією зосередженої на родині допомоги (ТЗРД), 246 — за традиційною схемою. 52 % респонденток погодились взяти участь у дослідженні та повернули відповіді. З них 64 жінки отримали допомогу за ТЗРД (основна група), 115 — традиційну допомогу (контрольна група). Дослідження було проведено на базі Донецького регіонального центру охорони материнства та дитинства після ухвалення етичним комітетом Науково-дослідного інституту медичних проблем сім'ї. Результати анкетування були комп'ютеризовані. Аналіз проведено за допомогою програми статистичних досліджень JMP. Середні дані представлені з помилкою середньої. Критерій t Стьюдента було застосовано для аналізу неперервних, критерій χ^2 — при аналізі категорійних і дихотомічних перемінних. Різниця показників вважалась вірогідною при $p < 0,05$. Багатофакторний регресійний аналіз застосовано для виявлення факторів, що впливають на незадоволення наданою під час пологів допомогою.

Результати. Дослідження показали, що за віком жінки основної та контрольної груп не різнилися [(24,4±0,6) проти (24,9±0,5) років; $p=0,5526$]. Розбіжностей за освітою, сімейним здобутком на кожного члена родини, соціальним станом і номером вагітності у жінок

обох груп немає. Однаково часто жінки обстежених груп мали в анамнезі аборти (24,6 і 29,2 % відповідно в основній і контрольній; $p=0,5534$). Проте жінки основної групи частіше були першонароджуючими (87,5 проти 68,7 %; $p=0,0036$). Достовірно частіше у них пологи тривали довше за 6 год (табл. 1). Не знайдено суттєвих розбіжностей в частоті про-

ведення амніотомії, оперативного родорозрішення, а також у частоті травм пологових шляхів у жінок обстежених груп. Жінки основної групи в 2 рази рідше вказували на призначення окситоцину під час пологів. Можна припустити, що більше використання утеротоніків у жінок контрольної групи пов'язане з більшою частотою слабкості пологової діяль-

Таблиця 1. Оцінка якості надання допомоги під час вагітності та пологів жінками з непланованою вагітністю за даними анкетного опитування через 6 місяців після пологів

Запитання	Основна група (n = 64)		Контрольна група (n = 115)		p
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
Тривалість пологів зі слів жінок, год					
до 6	24	40,0	72	64,9	
6–12	27	45,0	32	28,8	
більше 12	9	15,0	7	6,3	0,0057*
Вказували на проведення амніотомії	15	25,4	43	38,7	0,0774
Вказували на призначення окситоцину	5	8,5	22	19,8	0,0443*
Персонал був дуже привітний при моєму надходженні на пологи	52	85,3	82	71,9	0,0416*
Знали, що їх чекає в пологовому будинку	46	71,9	81	71,1	0,9072
Вважали, що все було відмінно у пологовому відділенні (64/114)	41	64,1	48	42,1	0,0073*
Вважали, що їм не вистачало уваги персоналу	2	3,1	24	20,9	0,004*
Більше 50 % загального часу під час пологів ходила та вставала з ліжка (62/113)	29	46,8	38	33,6	0,0884
Персонал стимулював активну поведінку жінки	49	87,5	85	76,6	0,0844
У поводженні персоналу не влаштували: не- уважність, брутальність, неповажне ставлення	4	6,3	22	19,1	0,0131*
Оцінка перенесеного в пологах болю (59/109):					
мені було навіть легше, ніж я очікувала;	22	37,3	45	41,3	
біль був сильніший, ніж я очікувала;	24	40,7	36	33,0	
біль був настільки сильний, що я навіть не могла цього припустити	13	22,0	28	25,7	0,6117
Незадоволені допомогою по зменшенню болю	1	1,6	13	11,3	0,0092*
Вважали, що персонал не забезпечив безпеку і підтримку в пологах	1	1,6	13	11,3	0,0092*
Вважали, що допомога акушерок була гарною (61/111)	57	93,4	100	90,1	0,4467
Вважали, що допомога лікарів була гарною (61/114)	58	95,1	101	88,6	0,1374
Вважали, що завжди приймали участь у рішенні питань, що стосуються ведення пологів	18	28,1	23	20,0	0,2194
Вважали, що рішення щодо ведення пологів ніколи не приймалися без їхньої участі	8	12,5	11	9,6	0,5453
Вважали, що надана в пологах інформація була вичерпною (61/113)		65,6	61	54,0	0,1371
Вважали надану під час вагітності й пологів допомогу гарною (63/115)	57	90,5	96	83,5	0,1871

* Різниця показників достовірна.

ності та більшою тривалістю пологів. Вважаючи, що опитувальник було застосовано серед населення, спеціальні медичні терміни не використовували. Між тим оцінка тривалості пологів у жінок обстежених груп показала, що пологи були достовірно довгими в разі застосування ТЗРД (основна група). Тобто можливо припустити, що утеротоніки частіше призначали з метою профілактики, ніж з метою корекції порушень скоротливої діяльності матки в разі надання допомоги за традиційною технологією.

Приблизно 70 % жінок обох груп були інформовані про те, що їх чекатиме у пологовому будинку. В разі традиційної допомоги у 6,7 раз частіше жінки вважали, що їм не вистачало уваги персоналу і майже у 3 рази частіше вказували на неухважність, брутальність і неповажне ставлення персоналу до них. Жінки основної групи в 1,5 раз частіше вважали, що все було відмінно в пологовому відділенні, та достовірно частіше вказували на те, що персонал був дуже привітним при надходженні до відділення.

Жінки обстежених груп не різнилися за оцінкою перенесеного в пологах болю. Проте достовірно частіше жінки контрольної групи були незадоволені допомогою по зменшенню болю. Крім того, у 7 разів частіше жінки контрольної групи вважали, що персонал не забезпечив їхню безпеку і підтримку в пологах. Значна кількість жінок обох груп вважала допомогу акушерок і лікарів гарною. Між тим невелика кількість жінок вважала, що вони завжди приймали участь у рішенні питань, що стосуються ведення пологів, та що надана в пологах інформація була вичерпаною.

Багатофакторний регресійний аналіз дозволив виявити чотири найбільш суттєві фактори, що зумовлювали незадоволення наданою в пологах допомогою (табл. 2). Такими факторами були вказівка на призначення окситоцину, непривітність персоналу при надходженні жінки до відділення, незадоволення допомогою, що надавали акушерки та лікарі.

Обговорення результатів. Проведене дослідження показало, що застосування ТЗРД

у разі непланованої вагітності підвищує задоволення жінок допомогою, що була надана в перинатальному періоді. Незважаючи на те, що серед жінок основної групи частіше зустрічалися першонароджуючі та пологи в цій групі частіше тривали довше 6 годин в порівнянні з жінками контрольної групи, жінки основної групи достовірно частіше вважали, що все було відмінно у пологовому відділенні і висловлювали більше задоволення з приводу пологів. Особливої уваги заслуговує той факт, що жінки основної групи в порівнянні з жінками контрольної групи достовірно частіше вказували на привітність медичного персоналу і більш рідке проявлення неухважності, брутальності та неповажного ставлення до них. Можливо, що присутність чоловіка під час пологів була тим фактором, що суттєво впливав на поведінку персоналу. Окрім того, застосування ТЗРД супроводжувалось значно меншою інтервенцією під час пологів. Слід відмітити, що жінки основної групи вказували на достовірно рідше призначення окситоцину, хоча тривалість пологів у них була більшою. Більш рідке застосування утеротоніків у жінок основної групи в порівнянні з жінками контрольної групи супроводжувалось достовірно частішим задоволенням допомогою, наданою по зменшенню болю, що співпадає з даними літератури про те, що призначення утеротоніків супроводжується більш негативними спогадами відносно пологів [5].

Висновки

Технологія зосередженої на родині допомоги в разі непланованої вагітності підвищує кількість жінок, які вважали, що все було відмінно в пологовому відділенні. Рідше зустрічалися випадки неухважності, брутальності, неповажного ставлення до жінки з боку медичного персоналу, достовірно менша кількість жінок була незадоволена допомогою по зменшенню болю під час пологів. Встановлено, що непривітне ставлення персоналу, вказівка на призначення утеротоніків, оцінка жінкою допомоги, що надавали акушерки та лікарі, як незадовільної, є найважливішими факторами, що зумовлюють незадоволення

Таблиця 2. Фактори, що зумовлюють незадоволення наданою в пологах допомогою у разі непланованої вагітності ($p < 0,0001$)

Фактор	Показник	Відносний ризик	95% -вий довірчий інтервал
X ₁	Вказівка на призначення окситоцину (0 – ні, 1 – так)	11,32	2,17; 71,78
X ₂	Персонал був непривітним (0 – привітним, 1 – непривітним)	12,34	3,15; 63,18
X ₃	Допомога акушерок була незадовільною (0 – ні, 1 – так)	8,76	1,73; 49,05
X ₄	Допомога лікарів була незадовільною (0 – ні, 1 – так)	11,06	1,90; 73,62

наданою в пологах допомогою в разі непланованої вагітності. Розуміння медичним персоналом важливості привітної поведінки, вміння знаходити спільну мову з пацієнтами, обґрунтоване призначення утеротоніків дозво-

лять підвищити задоволення жінок допомогою, що надається під час пологів, зменшити негативні наслідки пологового стресу на стан матері, що має особливе значення в разі непланованої вагітності.

Список літератури

1. Могилевкіна І.О. Непланована вагітність: частота, особливості перебігу. Педіатр., акуш. та гінекол. 2000; 1: 68–71.
2. Kaufmann R.B., Morris L., Spitz A.M. Comparison of two question sequences for assessing pregnancy intentions. Am. J. Epidemiol. 1997; 145, 9: 810–816.
3. Могилевкіна І.О. Непланована вагітність в Україні: епідеміологія. Укр. мед. часопис 2001; 4 (24): 28–30.
4. Могилевкіна І.А., Бабич Т.Ю., Железная А.А. Медико-социальные аспекты «Сосредоточенной на семье помощи в перинатальном периоде» при непланируемой беременности. Медико-социальные проблемы семьи 2000; 5, 1: 18–22.
5. Active management of labour revisited. British J. Obstetr. and Gynecol. 1999; 106: 183–187.

ОЦЕНКА ЖЕНЩИНАМИ КАЧЕСТВА СОСРЕДОТОЧЕННОЙ НА СЕМЬЕ ПОМОЩИ В СЛУЧАЕ НЕПЛАНИРУЕМОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

И.А. Могилевкина

Сосредоточенная на семье помощь при непланируемой беременности повышает удовлетворенность женщин качеством оказываемой помощи. Приветливое отношение персонала и уменьшение назначения утеротоников являются важнейшими факторами. Возможно, что присутствие мужа способствует более приветливому поведению персонала и таким образом косвенно повышает удовлетворенность женщин оказываемой помощью.

Ключевые слова: *непланируемая беременность, технология помощи, удовлетворенность женщин помощью.*

WOMEN'S ESTIMATION OF FAMILY-CENTERED MATERNAL CARE IN UNINTENDED PREGNANCY

И.А. Mogilevkina

Family centered maternal care in unintended pregnancy improves women's satisfaction with maternal care. Friendly attitude of the staff as well as decrease in oxytocin augmentation is mentioned as one of the most important factors. Husband presence can encourage friendlier behaviour of the staff and thus increase maternal satisfaction with delivery indirectly.

Key words: *unintended pregnancy, technology of care, satisfaction with care.*

Поступила 19.08.02

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИПАРОТИТНОГО ІМУНІТЕТУ
У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ ЗАХІДНОЇ УКРАЇНИ

І.П. Колеснікова

Харківський державний медичний університет

Вивчено напруженість імунітету проти вірусу епідемічного паротиту у 100 осіб різних вікових груп. Мінімальна питома вага сприйнятливих до паротитної інфекції зареєстрована серед 15-річних підлітків — 8,0 %, а максимальною кількістю неімунних була в групі 3-річних дітей — 44,0 %. Питома вага дітей з середнім рівнем протипаротитних антитіл складала 29,0 %. У високих титрах антитіла проти вірусу паротиту визначалися у 56,0 % обстежених дітей і підлітків. Значна кількість сприйнятливих до вірусу епідемічного паротиту осіб 17 років (20,0 %) в умовах проведення планової імунізації дітей може призвести до змін у віковій структурі захворюваності на епідемічний паротит.

Ключові слова: епідемічний паротит, імунологічний моніторинг, діти.

ВООЗ у межах програми «Health for All, XXI» для країн Європейського регіону з метою ефективного контролю захворюваності на епідемічний паротит як одну з двох ключових стратегій рекомендовано удосконалення системи епідеміологічного нагляду за паротитною інфекцією [1].

Одним з важливих елементів епідеміологічного нагляду за інфекціями, керованими засобами специфічної профілактики, до яких належить й епідемічний паротит, є контроль за імуноструктурою населення [2].

В останні роки все більше країн світу визнають необхідність і доцільність проведення вибіркового дослідження стану популяційного активного штучного і природного протипаротитного імунітету як з метою визначення стратегії й тактики вакцинопрофілактики, вибору найбільш імуногенних вакцин, об'єктивного оцінювання ефективності здійснюваної специфічної профілактики, так і для своєчасного виявлення неімунних осіб, котрі формують «групи ризику» щодо захворювання на епідемічний паротит [3–6].

Однак слід зазначити, що плановий контроль напруженості популяційного протипаротитного імунітету протягом останніх 15 років, за даними літературних джерел, проводиться тільки в Англії та Уельсі [7].

В Україні імунологічний моніторинг стану штучного і природного імунітету до паротитної інфекції почав проводитися недавно і має вибіркового та епізодичного характеру [8–10].

Ураховуючи значні розбіжності в імуноструктурі населення по відношенню до збудни-

ка паротитної інфекції, виявлені нами при попередніх серологічних обстеженнях дітей і підлітків міст Харкова та Ужгорода [9, 10], ми вважаємо актуальним продовження досліджень напруженості популяційного протипаротитного імунітету в різних регіонах України.

Матеріал і методи. У листопаді 2001 р. проведено вивчення напруженості протипаротитного імунітету у дітей та підлітків м. Львова. Стан імунітету проти вірусу епідемічного паротиту було досліджено у 100 осіб: по 25 дітей трьох років (1-ша вікова група), п'яти (2-га), 15-ти (3-я) і 17-ти (4-га) років. Усі обстежені були раніше імунізовані проти епідемічного паротиту згідно з календарем профілактичних щеплень.

Рівень специфічних антитіл у крові всіх обстежених визначався за допомогою імуноферментної тест-системи «Паротит-скрин» виробництва ТОВ Біотехнологічної компанії «Біосервіс» МОЗ Російської Федерації. Пробі сироваток крові досліджували у розведеннях від 1:100 до 1:3200. Осіб, котрі мали антитіла до вірусу епідемічного паротиту у титрах, нижчих за 1:100, вважали серонегативними. Титр антитіл 1:100 розцінювався як низький, який, що не забезпечує захист від захворювання. Рівень специфічних антитіл, який визначався у розведеннях 1:200 — 1:400, вважали середнім, а у розведеннях 1:800 — 1:3200 — високим.

Результати. Дослідження стану активного штучного імунітету проти збудника паротитної інфекції у дітей та підлітків м. Львова дозволило виявити серед них 25 осіб з низь-

ким рівнем протипаротитного імунітету, тобто чверть обстежених були сприйнятливими до вірусу епідемічного паротиту (таблиця). Середній рівень напруженості імунітету зареєстровано у 29 % обстежених, причому в переважній більшості з них (20 %) протипаротитні антитіла виявлено у розведенні сироваток крові 1:200. Високі титри специфічних антитіл визначалися у 46 % обстежених: із них 26 % мали антитіла проти вірусу епідемічного паротиту у розведенні 1:800, питома вага осіб з протипаротитними антитілами в розведенні 1:1600 була вдвічі меншою і дорівнювала 13 %, а 7 % осіб мали антитіла у титрі 1:3200. Показник середньої геометричної титрів (СГТ) антитіл дорівнював $8,62 \log_2$.

($p < 0,01$). Треба зауважити, що специфічні антитіла у розведенні сироваток крові 1:400 мали 12 % 5-річних дітей на відміну від 3-річних. Питома вага дошкільників з протипаротитними антитілами у титрах 1:800 і 1:1600 складала 20 %. Дітей з більш високим рівнем антитіл проти вірусу епідемічного паротиту серед 2-ї досліджуваної групи не виявлено. Отже, чисельність осіб з високими титрами протипаротитних антитіл у групі 5-річних дітей була у два рази менше, ніж серед дітей ясельного віку ($p < 0,05$). Однак значення СГТ антитіл вірогідно не відрізнялося від аналогічного показника попередньої вікової групи і було в межах $7,92 \log_2$.

У групі 15-річних школярів лише 8 % були сприйнятливими до вірусу епідемічного па-

Напруженість імунітету проти вірусу

Вікова група, років	Кількість обстежених	Низький титр		Середні титри			
		1:100		1:200		1:400	
		n	% ±m	n	% ±m	n	% ±m
1-ша, 3	25	11	44,0±10,13	4	16,0±7,48	—	—
2-га, 5	25	7	28,0±9,16	10	40,0±10,0	3	12,0±6,63
3-я, 15	25	2	8,0±5,53	5	20,0±8,16	3	12,0±6,63
4-та, 17	25	5	20,0±8,16	1	4,0±3,96	3	12,0±6,63
Усього	100	25	25,0±4,33	20	20,0±4,0	9	9,0±2,86

Вивчення напруженості протипаротитного імунітету 3-річних дітей показало, що неімунними до вірусу епідемічного паротиту були 44 % обстежених. Кількість несприйнятливих до паротитної інфекції 3-річних дітей становила 56 %. Питома вага осіб з середнім рівнем антитіл до вірусу епідемічного паротиту у 1-й віковій групі дорівнювала лише 16 %, причому всі вони мали антитіла у розведенні 1:200, а протипаротитні антитіла в титрі 1:400 не виявлено в жодного з обстежених малюків ясельного віку. У 10 дітей 3-річного віку зареєстровано високі титри специфічних антитіл. Необхідно зазначити, що у переважній більшості з них антитіла проти вірусу епідемічного паротиту визначалися в розведенні сироватки крові 1:800 чисельність малюків з протипаротитними антитілами у більш високих титрах (1:1600 і 1:3200) була втричі меншою. Значення СГТ антитіл дорівнювало $8,24 \log_2$.

Результати серологічного обстеження 5-річних дітей свідчать, що частка незахищених від захворювання на паротит дошкільників хоч і була в 1,6 раз меншою порівняно з групою дітей ясельного віку, однак залишалася значною. Середні титри антитіл проти збудника паротитної інфекції зареєстровано у 52 % обстежених дошкільників, що у 3,3 раз перевищувало показник групи дітей 3-річного віку

ротиту. Слід відзначити суттєве зменшення кількості осіб з антитілами у розведенні сироватки крові 1:200 — їх було вдвічі менше порівняно з групою 5-річних дітей. Питома вага підлітків з протипаротитними антитілами у титрі 1:400 була такою ж, як і у підлітків 2-ї вікової групи — 12 %. Чисельність осіб з високим рівнем протипаротитного імунітету в 3-й групі суттєво відрізнялася від чисельності попередньої вікової групи — їх зареєстровано у три рази більше ($p < 0,05$), а саме 60 %. У переважній більшості цих дітей антитіла проти вірусу епідемічного паротиту визначалися у розведенні сироватки крові 1:800. Удвічі у порівнянні з дошкільниками зростає питома вага осіб зі специфічними антитілами в титрі 1:1600 — таких підлітків серед обстежених 15-річних школярів виявлено 16 %. Крім того, одна дівчинка (4 %) з досліджуваної групи мала протипаротитні антитіла у розведенні 1:3200. Всі ці відмінності відобразилися на значенні показника СГТ, яке достовірно відрізнялося від такого у попередній віковій групі обстежених ($p < 0,01$) і становило $9,02 \log_2$.

При серологічному обстеженні 17-річних підлітків виявлено 20 % незахищених від паротитної інфекції осіб, що у 2,5 раз більше, ніж у попередній групі. Кількість осіб з середнім рівнем напруженості специфічного імунітету

була незначною (16 %). Відрізнялося від попередніх вікових груп співвідношення осіб з протипаротитними антитілами у титрах 1:200 та 1:400 — перших було утричі менше, тоді як серед 5- та 15-річних обстежених, котрі також мали середній рівень напруженості протипаротитного імунітету, переважали особи з антитілами 1:200. Загальна чисельність осіб з високим рівнем протипаротитного імунітету в 4-й віковій групі була найбільшою порівняно з усіма попередніми віковими групами і складала 63 %. Слід зазначити, що питома вага 17-річних підлітків з протипаротитними антитілами у розведенні 1:800, 1:1600 та 1:3200 вірогідно не різнилася. Значення СГТ було найбільшим серед усіх груп і дорівнювало $9,28 \log_2$.

нах, різних вікових і соціальних групах за допомогою лабораторних методів дослідження (РГГА, ІФА). Імунологічний моніторинг проводиться як за планом, так і терміново (за клінічними та епідеміологічними показаннями). Плановий імунологічний контроль передбачає оцінку стану протипаротитного імунітету в різних вікових групах, у групах «ризик» та індикаторних групах для об'єктивної оцінки ефективності здійснюваної імунопрофілактики. Імунологічний контроль за епідеміологічними показаннями передбачає оцінку стану захищеності осіб, що контактували з джерелом паротитної інфекції в епідемічних осередках, та реабілітацію прищепного анамнезу в осіб із загубленою медичною документацією. Імунологічний мо-

епідемічного паротиту в різних вікових групах

Високі титри					
1:800		1:1600		1:3200	
n	% ±m	n	% ±m	n	% ±m
6	24,0±8,72	2	8,0±5,53	2	8,0±5,53
3	12,0±6,63	2	8,0±5,53	—	—
10	40,0±10,0	4	16,0±7,48	1	4,0±3,89
7	28,0±9,16	5	20,0±8,16	4	15,0±7,48
26	26,0±4,38	13	13,0±3,36	7	7,0±2,55

Порівняння напруженості протипаротитного імунітету в різних досліджуваних групах дозволило виявити статистично вірогідні відмінності в значенні показника СГТ між 1-ю та 4-ю ($p < 0,05$), 2-ю та 3-ю ($p < 0,01$), 2-ю та 4-ю групами ($p < 0,01$).

Велика кількість осіб з високим рівнем напруженості протипаротитного імунітету при не менш значній питомій вазі дітей та підлітків, сприйнятливих до вірусу епідемічного паротиту, і мінімальна чисельність обстежених з середніми титрами специфічних антитіл зумовили необхідність проведення аналізу анамнезу життя усіх обстежених. Встановлено, що більшість з тих, котрі мали специфічні антитіла у високих титрах або переохворіли на паротит, незважаючи на раніше проведені щеплення, або кілька років тому знаходилися в епідемічних осередках паротитної інфекції і могли переохворіти на епідемічний паротит в інапарантній формі (за літературними даними до 47 % захворювань на епідемічний паротит), мають субклінічний перебіг і тому взагалі не діагностуються [4].

Обговорення результатів. Імунологічний моніторинг є невід'ємним елементом епідеміологічного нагляду за епідемічним паротитом. Він дозволяє оцінити імунологічну структуру населення та її зміни за часом, у різних регіо-

ніторинг за клінічними показаннями передбачає оцінку захищеності дітей, котрі були щеплені проти паротиту з порушенням схеми імунізації [11].

Необхідність удосконалення цієї ланки епідеміологічного нагляду за паротитною інфекцією зумовлена тим, що поняття «щеплений» і «захищений» далеко не завжди співпадають. Як показали дослідження, проведені нами у дитячих колективах м. Харкова, 35,9–46,8 % дітей дошкільного віку та 51,2–55,1 % школярів, раніше щеплених проти епідемічного паротиту, не мали специфічних антитіл і, таким чином, наражалися на значний ризик розвитку даного захворювання [8]. При серологічному обстеженні дітей та підлітків в Закарпатті було виявлено ще більше осіб, сприйнятливих до вірусу епідемічного паротиту: 90,48 % — серед 3-річних дітей; 82,6 % — серед 5-річних дошкільників; 71,43 % — серед 15-річних і 50,0 % серед 17-річних підлітків [10].

Таким чином, реалізація стратегії удосконалення епідеміологічного нагляду за епідемічним паротитом, зокрема впровадження планового і термінового контролю за імуноструктурою населення, дозволить забезпечити виконання основних завдань по зниженню захворюваності на епідемічний паротит, сформульованих ВООЗ для країн Європи.

Висновки

1. Аналіз імуноструктури дитячого і підліткового населення м. Львова щодо вірусу епідемічного паротиту показав, що питома вага незахищених від даного захворювання у різних вікових групах коливалася від 8,0 % серед 15-річних підлітків до 44,0 % серед 3-річних малюків.

2. Висока питома вага не імунних до паротитної інфекції серед дітей 5-річного віку (28,0 %) підтверджує доцільність введення

ревакцинації дітей проти епідемічного паротиту перед їх вступом до школи.

3. Велика кількість осіб з незахисним рівнем протипаротитного імунітету свідчить про низьку імуногенність вакцини, котру використовували для щеплення.

4. Значна чисельність сприйнятливих до захворювання на епідемічний паротит підлітків 17 років (20,0 %) може зумовити зміни у віковій структурі захворюваності.

Список літератури

1. Бобильова О.О., Бережнов С.П., Мухарська Л.М. та ін. Підходи Всесвітньої організації охорони здоров'я з питань епідеміологічного нагляду за інфекційними хворобами в Європейському регіоні. Сучасні інфекції 2000; 4: 9–11.

2. Фельдблюм И.В. Концепция эпидемиологического надзора за иммунопрофилактикой. Журн. микробиол. 1995; 4: 119–122.

3. Титова Н.С., Загарьянц А.И., Раенгулов Б.М. и др. Заболеваемость эпидемическим паротитом в Ямало-Ненецком автономном округе в условиях плановой вакцинопрофилактики. Эпидемиол. и инфекц. болезни 1999; 4: 25–29.

4. Михеева И.В., Лыткина И.Н., Мальцева и др. Формирование очагов эпидемического паротита в коллективах с различным уровнем иммунной прослойки к этой инфекции. Эпидемиол. и инфекц. болезни 1999; 2: 60–62.

5. Buxbaum S., Doerr H.W., Allwinn R. Epidemiological analysis of immunity against vaccine-preventable diseases: rubella, measles, mumps and chickenpox. Dtsch. Med. Wochenschr. 2001; 26, 46: 1289–1293.

6. Ceyhan M., Kanra G., Erdem G., Kanra B. Immunogenicity and efficacy of one dose measles-mumps-rubella (MMR) vaccine at twelve months of age as compared to monovalent measles vaccination at nine months followed by MMR revaccination at fifteen months of age. Vaccine 2001; 31: 4473–4478.

7. Osborne K., Gay N., Hesketh L. et al. Ten years of serological surveillance in England and Wales: methods, results, implications and action. J. Epidemiol. 2000; 29, 2: 362–368.

8. Колеснікова І.П. Вивчення імуноструктури населення до вірусу епідемічного паротиту. Аналіз Мечниковського інституту 2001; 1: 3–6.

9. Колеснікова І.П. Стан протипаротитного імунітету у породіль, новонароджених та дітей першого року життя. Педіатр., акуш. та гінекол. 2001; 5: 49–52.

10. Колеснікова І.П. Дослідження напруженості протипаротитного імунітету у дитячого населення Закарпаття. Врач. практика 2002; 1: 101–104.

11. Колеснікова І.П. Проблеми епідеміологічного нагляду за імунізацією паротитної інфекції. Сучасні інфекції 2002; 1: 49–52.

12. Sauver J.L., Jacobson R.M., Vierkant R.A. et al. Correlations between measles, mumps and rubella serum antibody levels in Olmsted County school children. Vaccine 2001; 11–12: 1363–1368.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОПАРОТИТНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ЗАПАДНОЙ УКРАИНЫ

И.П. Колесникова

Изучена напряженность иммунитета против вируса эпидемического паротита у 100 лиц различных возрастных групп. Минимальный удельный вес восприимчивых к паротитной инфекции зарегистрирован среди 15-летних подростков — 8,0 %, а максимальным количество неиммунных было в группе 3-летних детей — 44,0 %. Удельный вес детей со средним уровнем противопаротитных антител составил 29,0 %. В высоких титрах антитела против вируса эпидемического паротита определялись у 56,0 % обследованных детей и подростков. Значительное количество восприимчивых к вирусу эпидемического паротита лиц 17 лет (20,0 %) в условиях проведения плановой иммунизации детей может привести к изменениям в возрастной структуре заболеваемости паротитом.

Ключевые слова: эпидемический паротит, иммунологический мониторинг, дети.

INVESTIGATION OF ANTIPAROTITIS IMMUNITY IN CHILDREN AND TEENAGERS FROM WESTERN UKRAINE

I.P. Kolesnikova

The expression of immunity to epidemic parotitis virus in 100 persons of different age groups was studied. The minimum ratio of those who were susceptible to the parotitis infection was recorded in 15 year-old teenagers, 8,0 %, but the maximum number of nonimmune children was in the group of 3 year-old ones, 44,0 %. The number of the children with an average level of antiparotitis antibodies was 29,0 %. High titers of the antibodies to parotitis virus were revealed in 56,0 % of the children and teenagers. In case of planned immunization of children the sufficient number 17 years old (20,0 %) of those who are susceptible to the epidemic parotitis virus can cause the changes in the age structure of parotitis incidence.

Key words: epidemic parotitis, immunologic monitoring, children.

Поступила 15.07.02

СТОМАТОЛОГІЯ

АНТИБАКТЕРИАЛЬНА ТЕРАПІЯ УКУШЕНИХ РАН
ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЇ ОБЛАСТІ У ДІТЕЙ*А.Я. Цыганенко, В.И. Куцевляк, В.В. Минухин, В.В. Любый**Харьковский государственный медицинский университет*

Определена микрофлора укушенных ран челюстно-лицевой области, нанесенных собаками, у детей двух групп: обратившихся за медицинской помощью в первые 12 часов после укуса и с нагноившимися ранами. Предложен местный антисептический препарат для обработки укушенной раны с целью профилактики нагноения. Определена группа антибактериальных препаратов, входящих в комплексное лечение. Подтверждена эффективность комплексного лечения детей с укушенными ранами челюстно-лицевой области, нанесенными собаками.

Ключевые слова: микрофлора, укушенная рана, антибиотики, антисептический препарат.

Анализ литературных данных показывает, что травматические повреждения, нанесенные животными, составляют от 0,6 до 12 % в структуре ранений мягких тканей [1–4], а в структуре травм челюстно-лицевой области их количество еще выше — до 25,9 % [5–7]. Особое положение названных повреждений среди всевозможных ранений определяется характером ранения, объемом повреждения тканей, высокой степенью бактериальной обсемененности, опасностью развития у пострадавших бешенства и столбняка. Эти особенности укушенных ран требуют комплексного подхода к их лечению.

Сочетание высокой степени травматизма и бактериальной обсемененности, характерное для укушенных ран, обуславливает затяжное течение раневого процесса и частое развитие гнойных осложнений. Частота нагноения укушенных ран в процессе лечения больных составляет от 6 до 50 % [1, 2, 8, 9]. При неправильном лечении, помимо местных, развиваются и общие осложнения: лимфангоит, остеомиелит, менингит, абсцесс мозга, сепсис с развитием ДВС-синдрома [10].

Целью исследования явилось определение микрофлоры укушенной раны челюстно-лицевой области у детей и ее чувствительности к антибактериальным препаратам.

Материал и методы. Для определения характера микробной флоры в укушенных ранах челюстно-лицевой области исследовали больных двух групп: 1-я — пострадавшие, об-

ратившиеся за квалифицированной медицинской помощью в первые 12 часов после укуса (30 наблюдений); 2-я — пострадавшие, обратившиеся позже 24 часов, с нагноившимися укушенными ранами (7 наблюдений).

Материал забирали из раны стерильным ватным тампоном и засеивали на среды, хранившиеся при комнатной температуре или согретые в термостате. Использовали следующие питательные среды: Чистовича, 5% -ный кровяной агар, Эндо, Саборо. Взятый материал стерильным тампоном втирали в питательную среду со всей поверхности тампона на небольшом участке в 1–2 см², а затем штрихами по всей поверхности питательной среды. Посевы помещали в термостат при температуре 37 °С. Исследуемый материал просматривали после 18–24-часовой инкубации. Учитывали количество выросших колоний, соотношение отдельных ассоциаций, описывали характер колоний. Выделяли чистые культуры микроорганизмов, проводили их идентификацию и определяли чувствительность к антибактериальным препаратам.

Чувствительность микрофлоры определяли методом стандартных бумажных дисков к 8 препаратам: оксацилину, ампициллину, линкомицину, левомицетину, гентамицину, цефалексину, цефазолину, абакталу.

Исследования выполнены согласно требованиям Приказа МЗ СССР № 250 от 13.03.1975 г. «Об унификации методов определения чувствительности микроорганизмов к химиотерапевти-

ческим препаратам» и методических указаний МЗ СССР по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков, а также Приказа МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 г.

стафилококк и кишечная палочка (таблица). Большинство возбудителей были выделены в виде микробной ассоциации. При позднем обращении (позже 24 часов от момента получения травмы — укуса) отмечено повышение об-

Чувствительность микроорганизмов, выделенных из укушенных ран челюстно-

Вид микроба	Кол-во штаммов	Оксациллин		Ампициллин		Линкомицин	
		чувствителен	устойчив	чувствителен	устойчив	чувствителен	устойчив
<i>В первые 12 часов (n=30)</i>							
Стафилококк эпидермальный	16	14	2	1	15	14	2
Стафилококк патогенный	11	9	2	7	4	10	1
Кишечная палочка	18	—	—	15	3	—	—
Синегнойная палочка	3	—	—	—	—	—	—
<i>Через 24 часа (n=7)</i>							
Стафилококк эпидермальный	3	2	1	1	2	2	1
Стафилококк патогенный	6	5	1	2	4	3	3
Кишечная палочка	4	—	—	3	1	—	—
Синегнойная палочка	3	—	—	—	3	—	—

«Унифицированные микробиологические методы исследования, применяемые в клинико-диагностических лабораториях лечебных и профилактических учреждений».

Для дополнительной обработки укушенных ран применяли 10% -ный медицинский шампунь «Повидон-йод» (Shampoo Povidoni-iodi 10 %), который оказывает бактерицидное действие на грамположительные, грамотрицательные, эробные, анаэробные, спорообразующие и аспорогенные бактерии, обладает пенообразующим и моющим свойствами, умеренным гиперосмолярным влиянием. Показания к применению: для дезинфекции кожи рук хирурга и операционного поля, первичной обработки (мытья) ран и ожогов с целью профилактики гнойных осложнений, для местного лечения под повязкой ожогов, инфицированных ран и остеомиелитов, для подготовки ран и ожогов к аутодермопластике. Выпускается фармацевтической фирмой «Здоровье» (г. Харьков). Утвержден МЗ Украины 05.08.1997 г.

Результаты и их обсуждение. За период с 2000 по 2001 г. в Харьковской областной клинической больнице № 1 находилось на стационарном лечении 327 детей с травматическими повреждениями, нанесенными животными. Из них 127 пострадавших с укушенными ранами челюстно-лицевой области (38,8 %).

Исследование микрофлоры ран у 30 пострадавших, поступивших для лечения в первые 12 часов после укусов, показало, что основными возбудителями раневой инфекции являлись

семенности ран патогенным стафилококком, синегнойной палочкой и протеем (таблица). Данный факт показателен, так как именно эти микроорганизмы являются наиболее частыми возбудителями раневой инфекции и гнойных осложнений при заживлении ран [11]. На основании изложенного можно сделать заключение, что число гнойных осложнений при заживлении укушенных ран возрастает в зависимости от сроков обращения пострадавших в медицинские учреждения. Представленные данные достаточно убедительно доказывают неперенную бактериальную обсемененность ран, нанесенных животными, вне зависимости от сроков, прошедших с момента повреждения.

Некоторые авторы отмечают, что наряду с хирургической обработкой укушенных ран, профилактикой столбняка и бешенства важное место в лечении данной группы пациентов занимает антибактериальная терапия. На основании проведенных авторами исследований предпочтение отдается ампициллину, оксациллину и амоксициллину [12].

Таким образом, можно сделать вывод, что микрофлора, выделенная из ран, нанесенных животными, обладает наибольшей чувствительностью к полусинтетическим пенициллинам (ампициллину и оксациллину) и полусинтетическим производным цефалоспориновой кислоты 1-го поколения (цефазолин) и высоко устойчива к антибиотикам первого поколения.

В нашем исследовании мы остановились на полусинтетическом комбинированном анти-

бактериальном препарате широкого спектра действия — ампиоксе. Всем пострадавшим детям с укушенными ранами тканей челюстно-лицевой области при поступлении в стационар, после проведения первичной хирургической

пов не наблюдалось. Средний срок пребывания в стационаре (койкодень) составил 8,1 суток. Причем все больные выписывались из стационара с клиническим и бактериологическим выздоровлением.

лицевой области детей, поступивших после укуса собак

Левомецетин		Гентамицин		Абактал		Цефаликсин		Цефазолин	
чувствительный	устойчивый	чувствительный	устойчивый	чувствительный	устойчивый	чувствительный	устойчивый	чувствительный	устойчивый
10	6	14	2	13	3	15	1	16	—
8	3	10	1	12	4	11	—	10	1
11	7	15	3	17	1	16	2	17	1
—	—	2	1	2	1	—	3	2	1
2	1	2	1	3	—	3	—	3	—
5	1	4	2	5	1	6	—	6	—
2	1	2	2	4	—	3	1	4	—
—	3	1	3	2	1	2	1	2	1

обработки и дренирования ран назначали ампиокс из расчета 100–150 мг/кг массы в сутки, разделив на четыре внутримышечных введения (под контролем пробы на индивидуальную переносимость). Данная антибактериальная терапия проводилась до получения результатов бактериологического исследования раневого содержимого, взятого на исследование при поступлении пострадавшего.

Предложенным комплексом лечебных мероприятий, включающим предварительную обработку раны 10% -ным шампунем «Повидон-йод», первичную хирургическую обработку с наложением на рану узловатых швов, обязательное дренирование, назначение антибактериальных препаратов, пролечено 70 больных. Успешные исходы, то есть заживление по типу первичного натяжения без осложнений, достигнуты у 67 больных, что составляет 95,7 % наблюдений. Гнойные осложнения, которые не привели к расхождению швов, составили 4,3 %. Во всех наблюдениях достигнуты хорошие функциональные результаты. Образование деформирующих руб-

Результаты лечения предложенным нами методом были лучше, чем общепринятым методом (без наложения на рану швов), где гнойные осложнения отмечались у 14 % пациентов, а средние сроки лечения составляли 24,5 койкодня.

Выводы

1. Сочетание хирургической обработки укушенных ран челюстно-лицевой области с антибактериальной терапией позволяет достоверно снизить число гнойных осложнений и сократить сроки пребывания в стационаре по сравнению с общепринятым открытым методом лечения.

2. Антибиотиками выбора при лечении больных с укушенными ранами являются полусинтетические пенициллины (ампициллин, оксациллин, амоксициллин) и полусинтетические производные цефалоспориновой кислоты первого поколения (цефазолин).

3. Для дополнительной обработки укушенной раны предложено применять 10% -ный медицинский шампунь «Повидон-йод» (Shampoo Povidoni-iodi 10 %).

Список литературы

1. Бегаев Л.С., Шалавин С.Д. К вопросу о хирургической тактике при укушенных ранах: Сб. научн. тр. Киргизск. мед. института 1979; 140: 87–88.
2. Метедбеков И.М. Лечение ран после укусов животных: Методические рекомендации. Каракалпакстан, 1980: 16.
3. Socol A.B., Houses R.G. Dog bites: Prevention and treatment. Clin. Pediatr. 1971; 10: 336–338.
4. Douglas L.G. Bite wounds. Am. Fam. Physician. 1975; 11: 93–99.

5. Харьков Л.В., Коротченко Г.М. Анализ деятельности пункта неотложной помощи Украинского центра по лечению детей с врожденными и приобретенными заболеваниями челюстно-лицевой области. Вісн. стоматол. 1996; 5: 400–404.
6. Харьков Л.В., Героденко Н.И., Сульженко И.Н. Анализ частоты и структуры основных стоматологических заболеваний по материалам поликлинической базы кафедры детской хирургической стоматологии НМУ. Вісн. стоматол. 1997; 1: 114–119.
7. Харьков Л.В., Коротченко Г.М., Ефименко В.П., Караванов Д.В. Укушенные раны челюстно-лицевой области у детей и их лечение. Современная стоматология 1998; 4: 40–46.
8. Schultz R., McMaster W. The treatment of dog bites injuries, especially those of the face. Plast. Reconstr. Surg. 1972; 49, 5: 494–500.
9. Thomson H., Svitek V. Small animal bites: the role of primary losure. J. Trauma, 1973; 13, 1: 20–23.
10. Callahan M. Dog bites wounds. JAMA 1980; 244: 2327–2328.
11. Стручков В.И., Григорян А.В., Гостищев В.К. и др. Ранний вторичный и первично-отсроченный швы в лечении гнойных ран: Тез. докл. 13 плен. правл. Всесоюзн. об-ва хирургов. Волгоград, 1972: 132–133.
12. Страчунский Л.С., Беденков А.В. Антибактериальная терапия укушенных ран у детей. Детский доктор. М., 2000; 4: 32–33.

АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ УКУШЕНИХ РАН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЬОВОЇ ДІЛЯНКИ У ДІТЕЙ

А.Я. Циганенко, В.І. Куцевляк, В.В. Мінухін, В.В. Любий

Визначено мікрофлору укушених ран щелепно-лицьової ділянки, що нанесені собаками, у дітей двох груп: які звернулися за медичною допомогою у перші 12 год після укусу і з нагноєними ранами. Запропонований місцевий антисептичний препарат для обробки укушеної рани з метою профілактики нагноєння. Визначена група антибактеріальних препаратів, які входять до комплексного лікування. Підтверджена ефективність методу комплексного лікування дітей з укушеними ранами щелепно-лицьової ділянки, які нанесені собаками.

Ключові слова: мікрофлора, укушена рана, антибіотики, антисептичний препарат.

ANTIBACTERIAL THERAPY OF DOG BITE WOUNDS AT MAXILLOFACIAL AREA IN CHILDREN

A.Ya. Tsyganenko, V.I. Kucevliak, V.V. Minukhin, V.V. Liubiy

The microflora of dog bite wounds at the maxillofacial area in children was determined in two groups: those who took medical advice within the first 12 hours after the bite and with suppuration bite wounds at the maxillofacial area. In order to prevent suppuration, a topical antiseptic drug for treatment of bite wounds is suggested. A group of antibacterial drugs included into combined treatment is determined. The efficacy of the combined treatment of children with dog bite wounds at the maxillofacial area are confirmed.

Key words: microflora, bite wounds, antibiotics, topical antiseptic.

Поступила 29.10.02

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

СОСТОЯНИЕ СВЕТОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
И КРИТИЧЕСКОЙ ЧАСТОТЫ СЛИЯНИЯ МЕЛЬКАНИЙ
У БОЛЬНЫХ ПРИ АЛКОГОЛЬНО-НИКОТИНОВОЙ
ИНТОКСИКАЦИИ*Н.В. Панченко, В.И. Жуков, М.В. Нежина**Харьковский государственный медицинский университет*

Представлены результаты изучения центрального и периферического зрения у 120 больных с различными стадиями хронической алкогольно-табачной интоксикации. Установлены существенные нарушения функционального состояния органа зрения (снижение адаптационных возможностей зрительной системы к свету и темноте и снижение критической частоты слияния мельканий) у больных хронической алкогольно-табачной интоксикацией. Показано, что выраженность выявленных функциональных нарушений зрительного анализатора коррелирует с увеличением тяжести и стадией хронической алкогольно-табачной интоксикации.

Ключевые слова: хроническая алкогольно-табачная интоксикация, зрительная система, нарушения органа зрения.

Алкоголизм и табакокурение являются одной из важнейших медико-социальных проблем не только в нашей стране, но и во всем мире. В научной литературе накоплено большое количество сведений о вредном воздействии этих факторов на органы, системы и функции организма [1–3]. Однако вопросы формирования нарушений функций органа зрения в условиях структурно-метаболических изменений при комбинированной алкогольно-табачной интоксикации требуют дальнейшего изучения. В связи с этим целью данной работы являлось исследование состояния световой чувствительности и критической частоты слияния мельканий у больных при комбинированной алкогольно-табачной интоксикации.

Материал и методы. Обследовано 120 пациентов (240 глаз) с хронической алкогольно-табачной интоксикацией и 40 лиц, составляющих условно здоровую группу, которая служила для сравнения. Среди больных с хронической алкогольно-табачной интоксикацией выделены три группы: 1-я — больные хроническим алкоголизмом I стадии, выкуривающие до 20 сигарет в день (25 чел., 50 глаз); 2-я — больные хроническим алкоголизмом II стадии, выкуривающие до 40 сигарет в день (65 чел., 130 глаз); 3-я — больные хроническим алкоголизмом III стадии, выкуривающие более 50 сигарет в день (20 чел., 40 глаз).

Стадии хронического алкоголизма определялись наркологом в соответствии с класси-

фикацией А.А. Портнова, И.Н. Пятницкой [4]. В I стадии основным симптомом является патологическое влечение к опьянению; определяющим признаком II стадии считается алкогольный абстинентный синдром; III стадия характеризуется возникновением устойчивого снижения выносливости к алкоголю. Что касается табачной интоксикации, учитывалось количество выкуриваемых сигарет в сутки. Больные с хронической алкогольно-табачной интоксикацией и здоровые были сопоставимы по возрасту и полу, без выявленных сопутствующих заболеваний.

Больные всех групп состояли на учете в наркологическом диспансере (гг. Харьков и Белгород). Обследование проводили в первые 2–4 дня стационарного лечения. Было изучено состояние зрительного анализатора и проведен комплекс биохимических тестов, характеризующих состояние различных органов, систем и функций организма.

Для изучения световой чувствительности зрительного анализатора применили два метода: адаптометрию и никтометрию. На адаптометре АДМ определяли состояние ночного зрения по стандартизированной методике с предварительной 3-минутной адаптацией в темноте [5, 6]. Результаты адаптометрии служили для оценки скотопического компонента световой чувствительности.

Никтометрическое исследование проводили на приборе «Никтоскоп 01» после 10-минут-

ной адаптации в темном помещении и 3-минутной адаптации к яркому свету (2226 кд/м^2); регистрировали время восстановления остроты зрения при пониженной яркости фона ($0,16-0,32$) кд/м^2 . Фиксировали два временных параметра: время восстановления остроты зрения до 0,1 и время восстановления остроты зрения до 0,5.

Метод никтометрии основан на определении кратковременной адаптации и скорости восстановления различительной чувствительности после ослепления. Метод информативен для оценки функционального состояния центральной колбочковой зоны сетчатки и пигментного эпителия. Никтометрия характеризует фотопический компонент световой чувствительности.

Критическую частоту слияния мельканий (КЧСМ) определяли с помощью аппарата «Периграф проекционный универсальный» и офтальмологического тестера «Несси».

Результаты и их обсуждение. Сравнительное изучение результатов адаптометрии у здоровых и больных с хронической алкогольно-табачной интоксикацией дало возможность выявить определенные закономерности, характеризующие скотопический компонент световой чувствительности.

Так, у здоровых лиц узнавание контура объекта происходило в течение ($45,00 \pm 1,18$) с. В группе больных с хронической алкогольно-табачной интоксикацией определено значительное замедление адаптационной способности к темноте. У больных 1-й группы эта величина составила ($68,10 \pm 1,35$) с ($p < 0,05$). Более глубокие нарушения адаптации к темноте зарегистрированы у больных 2-й и особенно 3-й группы. Эта величина у них составляла соответственно ($95,50 \pm 1,12$) с ($p < 0,05$) и ($115,00 \pm 2,18$) с ($p < 0,05$). У лиц 2-й группы замедление адаптации к темноте было в два раза, в 3-й группе — почти в три раза выше нормы.

Анализ никтометрических показателей в условиях мезопической освещенности выявил изменения функционального состояния центральной колбочковой зоны сетчатки у больных с хронической алкогольно-табачной интоксикацией.

Так, у здоровых лиц время восстановления остроты зрения до 0,1 составляет ($15,8 \pm 0,7$) с, до 0,5 — ($75,2 \pm 4,8$) с. Уже в 1-й группе больных с хронической алкогольно-табачной интоксикацией отмечается увеличение времени восстановления остроты зрения до 0,1 и 0,5 после ослепления: ($27,85 \pm 1,31$) и ($130,1 \pm 2,8$) с ($p < 0,05$). Во 2-й и 3-й группах больных время восстановления остроты зрения до 0,1 и 0,5 превышало в два и более раза данный показатель в контрольной группе: ($30,55 \pm 0,19$) и ($138,5 \pm 0,64$) с ($p < 0,05$); ($33,75 \pm 1,03$) и ($150,5 \pm 2,3$) с ($p < 0,05$) соответственно. Следовательно,

при хронической алкогольно-табачной интоксикации происходят глубокие изменения функционального состояния центральной зоны сетчатой области.

Комплексное использование никтометрии и адаптометрии для анализа световой чувствительности зрительного анализатора у больных с хронической алкогольно-табачной интоксикацией выявило нарушение фото- и скотопических компонентов световой чувствительности.

Следует отметить, что адекватным методом ранней диагностики нарушения остроты зрительного анализатора определена никтометрия, с помощью которой регистрируются функциональные изменения центральной зоны сетчатой оболочки.

Однонаправленность нарушений фотопических и скотопических компонентов световой чувствительности подтверждает единство механизмов, ответственных за их регуляцию.

КЧСМ — информативный показатель функционального состояния зрительного нерва и зрительного анализатора. Анализ полученных результатов позволил выявить у больных с хронической алкогольно-табачной интоксикацией тенденцию к снижению функциональной лабильности зрительного анализатора. Средние величины КЧСМ у больных 1-й группы достигали ($27,70 \pm 1,04$) Гц ($p < 0,05$), что ниже показателей в контрольной группе — ($37,0 \pm 1,3$) Гц. Во 2-й и 3-й группах больных было зарегистрировано исчезновение световых мельканий при более низких частотах. Так, у лиц 2-й группы с хронической алкогольно-табачной интоксикацией световые мелькания «сливаются» при частоте ($20,00 \pm 0,49$) Гц, а у лиц 3-й группы эта цифра в три раза ниже показателей здоровых лиц ($12,4 \pm 1,2$) Гц ($p < 0,05$).

Как следует из приведенных данных, выраженность выявленных функциональных нарушений зрительного анализатора коррелирует с увеличением тяжести и стадией хронической алкогольно-табачной интоксикации.

Выводы

1. Установлены существенные нарушения функционального состояния органа зрения у больных хронической алкогольно-табачной интоксикацией, проявляющиеся в нарушениях адаптационных возможностей и лабильности зрительного анализатора.

2. Установлено снижение адаптационных возможностей зрительной системы к свету и темноте и снижение критической частоты слияния мельканий.

3. Выраженность выявленных функциональных нарушений зрительного анализатора коррелирует с увеличением тяжести и стадией хронической алкогольно-табачной интоксикации.

4. Никтометрия и исследование критической частоты слияния мельканий являются адекватными методами в ранней диагностике

нарушений функциональной лабильности зрительного анализатора при хронической алкогольно-табачной интоксикации.

Список литературы

1. Божко Г.Х., Стрельная Е.И., Волошин П.В. Острое хроническое действие этанола на белки сывотки крови. Бюл. эксперим. биол. и мед. М.: 1990; 4: 53–56.
2. Бондарь З.А., Старовойтова С.П., Иванец И.Н. Липидный спектр крови и некоторые показатели функции печени при хроническом алкоголизме. Тер. архив 1975; 47, 2: 95–100.
3. Трон Е.Ж. Заболевание зрительного нерва при алкогольно-табачной интоксикации. Многотомное руководство по глазным болезням. Т. 3. Кн. 1. М., 1962: 163–165.
4. Портнов А.А., Пятницкая И.Н. Клиника алкоголизма. Л., 1973: 79–85.
5. Урмахер Л.С., Айзенштадт Л.И. Офтальмологические приборы. М.: Медицина, 1988: 380.
6. Пономорчук В.С. Диагностическая ценность метода световой чувствительности у больных центральным хориоретинитом. Офтальмол. журн. Одесса, 1997; 6: 432–435.

СТАН СВІТЛОВОЇ ЧУТЛИВОСТІ ТА КРИТИЧНОЇ ЧАСТОТИ ЗЛИТТЯ МАЯЧЕНЬ У ХВОРИХ ПРИ АЛКОГОЛЬНО-НІКОТИНОВІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ

М.В. Панченко, В.І. Жуков, М.В. Нежина

Представлені результати вивчення центрального та периферичного зору у 120 хворих з різними стадіями хронічної алкогольно-табачної інтоксикації. Встановлені суттєві порушення функціонального стану органа зору (зниження адаптаційних можливостей зорової системи до світла і темряви та зниження критичної частоти злиття маячень) у хворих хронічною алкогольно-табачною інтоксикацією. Показано, що вираженість виявлених функціональних порушень зорового аналізатора корелює зі збільшенням важкості та стадією хронічної алкогольно-табачної інтоксикації.

Ключові слова: хронічна алкогольно-табачна інтоксикація, зорова система, порушення органа зору.

CONDITION OF LIGHT SENSITIVITY AND CRITICAL FREQUENCY OF MERGE FLASHING AT THE PATIENTS AT ALCOHOL-NICOTINE INTOXICATION

N.V. Panchenko, V.I. Zhukov, M.V. Nezhina

The results of study central and peripheral of sight at 120 patients with various stages chronic alcohol-tobacco intoxication are submitted. The essential infringements of a functional condition of a body of sight (decrease adaptive of opportunities of visual system to light and to darkness and decrease of critical frequency of merge flashing) at the patients chronic alcohol-tobacco intoxication are established. Is shown, that expression of the revealed functional infringements of the visual analyzer correlates with increase of weight and stage chronic alcohol-tobacco intoxication.

Key words: chronic alcohol-tobacco intoxication, visual system, infringements of sight.

Поступила 10.10.02

СОЦІАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ НАДАННЯ ОФТАЛЬМОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ В РАМКАХ ІНТЕГРАТИВНО-ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ОРГАНІЗАЦІЙНОЇ МОДЕЛІ ТА ЇЇ ОЦІНКА ПАЦІЄНТАМИ

С.О. Риков

Київська міська офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока»

У Київській міській клінічній офтальмологічній лікарні «Центр мікрохірургії ока» впроваджена інтегративно-диференційована модель організації офтальмологічної допомоги. Встановлено, що офтальмологічна допомога за цією моделлю має високу соціальну ефективність завдяки збільшенню доступності хворих до такої допомоги, збільшенню позитивних наслідків лікування пацієнтів із захворюваннями, що ведуть до інвалідності, зниженню термінів лікування пацієнтів із захворюваннями, що ведуть до тимчасової втрати працездатності та погіршують якість життя, збільшенню обсягів такої допомоги іногороднім хворим, які не мають до неї доступу за місцем основного проживання.

Ключові слова: система надання офтальмологічної допомоги, доступність допомоги, оцінка системи.

Соціальна ефективність є одним із основних показників у реалізації медичної допомоги хворим, яка характеризує цінність такої допомоги для суспільства в цілому. Задоволення пацієнтів наданою медичною допомогою є одним із основних показників, який відображає соціальні та психологічні зміни у пацієнтів внаслідок реалізації їм медичної допомоги та характеризує якість їх життя [1, 2].

Оцінка соціальної (для суспільства) та особистої (для пацієнта) користі від реалізованої офтальмологічної допомоги в рамках інтегративно-диференційованої моделі була метою даного дослідження.

Матеріал і методи. Протягом 1996–2001 рр. у Київській міській клінічній лікарні «Центр мікрохірургії ока» була впроваджена інтегративно-диференційована модель організації офтальмологічної допомоги. Оцінка її соціальної ефективності визначалась шляхом аналізу структури хворих, терміну та ефективності їх лікування; доступності та задоволеності пацієнтів наданням амбулаторної та стаціонарної допомоги [3].

Соціальна ефективність визначалась шляхом ретроспективного аналізу історій хвороб і амбулаторних карт 246 866 пацієнтів (у стаціонарних умовах — 61 980, в амбулаторно-поліклінічних — 184 886). Визначення рівня задоволеності та доступності проводилось із використанням розробленого опитувальника (за 10-бальною шкалою) для амбулаторних і стаціонарних хворих (окремо), за допомогою якого обстежено 5110 хворих (у стаціонарних умовах — 1 280, в амбулаторно-поліклінічних — 3 830).

Дані оброблялись методами параметричного статистичного аналізу, їх вірогідність оцінювалась за допомогою коефіцієнта Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Соціальна ефективність надання офтальмологічної допомоги населенню. За період 1996–2001 рр. в «Центрі мікрохірургії ока» пройшли лікування 246 866 осіб, з яких хірургічна допомога надана 185 874 особам (75,29 %). 62,13 % хворих, які отримали спеціалізовану і висококваліфіковану офтальмологічну допомогу, відносяться до тих, що мають низький рівень доходів (пенсіонери), знаходяться на інвалідності, на утриманні (діти) і які потребують соціального захисту. Тому надання їм ефективної медичної допомоги дозволяє підвищити чи відновити функцію органа зору та поліпшити якість життя.

Доступність населенню офтальмологічної допомоги є важливим показником соціальної ефективності медичної допомоги. Протягом зазначеного періоду кількість іногородніх пацієнтів на рік становила ($4\,679,50 \pm 977,17$) чол., що на 2,15 % більше, ніж протягом 1989–1995 рр. У структурі пацієнтів іногородні протягом 1989–1995 рр. становили ($53,36 \pm 5,07$) %, а протягом 1996–2001 рр. — ($44,5 \pm 5,42$) %, що вказує на збереження і навіть збільшення допомоги. У той же час доступність населення м. Києва до спеціалізованої та висококваліфікованої офтальмологічної допомоги залишається збереженою завдяки інтенсифікації її надання з використанням нашої системи.

Про високу соціальну ефективність свідчить те, що внаслідок проведеного лікування

95,98 % хворих були вилікувані або у них була досягнута стабілізація патологічного процесу, що дозволило значно знизити втрату працездатності та інвалідності цих пацієнтів. Так, у групі офтальмологічних захворювань, що ведуть до інвалідності, результати «одужання» та «поліпшення» становлять (90,8±9,9) %, а тривалість стаціонарного лікування — (5,5±2,3) діб; у групі офтальмологічних захворювань, що ведуть до тимчасової втрати працездатності та погіршення якості життя, — (91,9±7,2) % та (1,6±0,1) діб відповідно.

Оцінка доступності та задоволеності медичною допомогою пацієнтів, що отримали її в амбулаторній службі. Проведений аналіз задоволення пацієнтів наданою офтальмологічною допомогою в амбулаторно-поліклінічному відділенні, відділенні амбулаторної хірургії та відділенні лазерних методів лікування.

Середній рівень задоволення усіх пацієнтів медичною допомогою в амбулаторній службі має високий рівень — (9,25±0,14) бала ($p<0,01$). Спостерігається високий рівень задоволення роботою лікаря-консультанта — (9,90±0,04) бала ($p<0,01$), середнього медичного персоналу — (9,77±0,11) бала ($p<0,01$), що формує високий рівень довіри до лікаря — (9,60±0,07) бала ($p<0,01$), дотримання пацієнтом його рекомендацій — (9,40±0,27) бала ($p<0,01$) і готовності до повторного відвідування пацієнтом при необхідності цієї ж медичної установи — (9,60±0,33) бала ($p<0,01$). Позитивна оцінка пацієнтами діяльності реєстратури [(8,50±0,07) бала ($p<0,01$)] і всіх допоміжних служб вказує на досягнення високої ефективності управління медичною допомогою в амбулаторній службі. Розуміння пацієнтами необхідності оплати додаткових послуг в умовах дефіциту економічних ресурсів [(8,23±0,76) бала ($p<0,01$)] сприяє консолідованому формуванню бюджету медичної установи.

Організація офтальмологічної допомоги за інтегративно-диференційованою моделлю в амбулаторній службі сприяє поліпшенню емоційного стану пацієнтів — (9,63±0,16) бала ($p<0,01$), що є непрямим показником поліпшення якості їх життя, і, в свою чергу, попереджує прогресування захворювань, які в своєму патогенезі мають нейрогуморальну складову.

Рівень задоволення наданою офтальмологічною допомогою є високим у всіх функціональних підрозділах амбулаторної служби: амбулаторно-поліклінічному відділенні — (9,03±0,68) бала ($p<0,01$), відділенні амбулаторної хірургії — (9,36±0,54) бала ($p<0,01$), відділенні лазерних методів лікування —

(9,35±0,49) бала ($p<0,01$), що також вказує на ефективність впровадженої організаційної моделі у всіх підрозділах, незалежно від особливостей та складностей надання допомоги хворим.

Оцінка доступності та задоволеності медичною допомогою пацієнтів, що отримали її в стаціонарі. Проведений аналіз задоволення пацієнтів наданою офтальмологічною допомогою в стаціонарі в залежності від складності надання такої допомоги — спеціалізованої та висококваліфікованої.

Завдяки впровадженню інтегративно-диференційованої моделі організації офтальмологічної допомоги хворим у стаціонарних умовах вдається значно підвищити задоволення пацієнтів такою допомогою — (9,03±0,01) бала ($p<0,01$).

Пацієнти позитивно оцінюють роботу всього медичного персоналу стаціонара: лікарів — (9,78±0,03) бала ($p<0,01$), середнього (маніпуляційних медичних сестер) — (9,85±0,05) бала, палатних медичних сестер — (9,55±0,05) бала, медичних сестер операційного блока — (9,05±0,05) бала ($p<0,01$) і молодшого медичного персоналу — (8,95±0,05) бала ($p<0,01$). Також, на думку пацієнтів, вони отримують медичну допомогу високої якості, відчують дотримання їх прав під час реалізації лікувального процесу — (9,85±0,05) бала ($p<0,01$), задоволені якістю та доступністю консультативної допомоги співробітників кафедри очних хвороб Київської медичної академії ім. П.Л. Шупика, лікарів-спеціалістів — терапевта, отоларинголога, невропатолога, анестезіолога тощо — (9,40±0,40) бала ($p<0,01$).

Пацієнти позитивно оцінюють санітарний стан приміщень стаціонара — (9,10±0,10) бала ($p<0,01$), умови свого розміщення в палаті — (8,95±0,05) бала ($p<0,01$). Також хворі вказують на високий рівень і адекватність управління медичною установою — (8,70±0,40) бала ($p<0,01$), роботи її функціональних підрозділів: приймального відділення, кабінету функціональної діагностики, відділення фізіотерапевтичного лікування тощо — (8,30±0,10) бала ($p<0,01$).

При цьому залишається деяке незадоволення пацієнтів якістю та умовами харчування — (7,50±0,10) бала ($p<0,01$), забезпеченістю ліками та витратними матеріалами — (7,45±0,35) бала ($p<0,01$), що пов'язано з фіксованим і недостатнім фінансуванням цих витрат державою і спонукає хворих до додаткових витрат для самостійного поліпшення цих аспектів. Але ці аспекти не мають суттєвого впливу на загальний рівень задоволення наданою медичною допомогою в стаціонарі, на що вказує готовність при необхідності до повторного звернення у дану медичну ус-

танову — $(9,85 \pm 0,05)$ бала ($p < 0,01$) і до свого лікаря — $(9,75 \pm 0,05)$ бала ($p < 0,01$).

Перебування хворих на лікуванні у стаціонарі поліпшує їх емоційний стан — $(8,40 \pm 0,30)$ бала ($p < 0,01$) і забезпечує високий рівень лікування всіх хворих незалежно від складності захворювання (які отримали спеціалізовану допомогу — $(9,01 \pm 0,56)$ бала ($p < 0,01$); висококваліфіковану — $(9,04 \pm 0,69)$ бала ($p < 0,01$).

Таким чином, хворі, які проходять лікування в стаціонарі, цілком задоволені рівнем, якістю, умовами надання цієї допомоги, у них відбувається поліпшення емоційного стану, що сприяє зменшенню ускладнень під час лікування, пов'язаних із стресом, поліпшенню результатів лікування та більш швидкому одужанню в період реабілітації.

Висновки

Використання інтегративно-диференційованої організаційної моделі при наданні спе-

ціалізованої та висококваліфікованої офтальмологічної допомоги має високу соціальну ефективність завдяки:

збільшенню доступності хворих до спеціалізованої офтальмологічної допомоги;

збільшенню позитивних наслідків лікування пацієнтів із захворюваннями, що ведуть до інвалідності;

зниженню термінів лікування хворих із захворюваннями, що ведуть до тимчасової втрати працездатності та погіршують якість життя;

збільшенню надання спеціалізованої та висококваліфікованої офтальмологічної допомоги іногороднім хворим, які не мають до неї доступності за місцем основного проживання.

У всіх хворих, які проходять лікування як в амбулаторних, так і стаціонарних умовах, відмічається високий рівень задоволення умовами та якістю надання офтальмологічної допомоги за інтегративно-диференційованою організаційною моделлю, що вказує на високу її ефективність.

Список літератури

1. Євсєєв В.І., Палій І.А., Шевченко М.В. Економіка і фінансування охорони здоров'я. Здоров'я населення України та діяльність лікувально-профілактичних закладів системи охорони здоров'я: Щорічна доповідь. 1997 р. За ред. А.М. Сердюка. К.: МОЗ України, 1998: 253–261.
2. Нагорна А.М., Степаненко А.В., Морозов А.М. Проблеми якості в охороні здоров'я. Кам'янець-Подільський, 2002. 384 с.
3. Слабкий Г.А. Специализированная медицинская помощь городскому населению. Донецк: Лебедь, 2000. 402 с.

СОЦІАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ОКАЗАНИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ В РАМКАХ ИНТЕГРАТИВНО-ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ОРГАНИЗАЦИОННОЙ МОДЕЛИ И ЕЕ ОЦЕНКА ПАЦИЕНТАМИ

С.А. Рыков

В Киевской городской клинической больнице «Центр микрохирургии глаза» реализована интегративно-дифференцированная модель организации офтальмологической помощи. Установлено, что офтальмологическая помощь, организованная в рамках исследуемой модели, имеет высокую социальную эффективность благодаря увеличению доступности больных к такой помощи, увеличению положительных последствий лечения больных с заболеваниями, которые ведут к инвалидности, снижению сроков лечения больных с заболеваниями, которые ведут к временной потере трудоспособности, увеличению объемов такой помощи иногородним больным, которые не имеют к ней доступа по месту основного проживания.

Ключевые слова: система оказания офтальмологической помощи, доступность помощи, оценка системы.

SOCIAL EFFECTIVENESS OPHTHALMOLOGIC ASSISTANCE RENDERING TO POPULATION IN THE FRAMEWORK OF INTEGRATIVE DIFFERENTIATIVE MODEL AND ITS EVALUATION BY PATIENTS

S.O. Rykov

In Kiev City Clinical Ophthalmologic Hospital «Eye Microsurgery Center» realized integrative differentiative system of organization of ophthalmologic assistance rendering. It is ascertained that ophthalmologic assistance, organized in the framework of the investigated model, possesses high social effectiveness due to the following reasons: increase of availability of ill people to such assistance, increase of positive consequences of treatment of diseases which cause disablement, reduction of treatment time of patients with diseases which cause temporary incapacity for work, increase of assistance rendering to nonresidents who do not have availability to such assistance domiciliary.

Key words: system of ophthalmologic assistance rendering, accessibility of treatment, estimation of system.

Поступила 17.02.03

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

ФАКТОРИ РИЗИКУ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ І ШЛЯХИ ЇХ УСУНЕННЯ

В.Ф. Москаленко

Академія медичних наук України, м. Київ

Профілактика є дуже важливим, відомим і достатньо ефективним засобом вирішення багатьох медико-соціальних проблем. Водночас вона є ефективним шляхом у справі економії матеріальних ресурсів.

Уся увага в діяльності лікувально-профілактичних закладів повинна зосереджуватись на первинній профілактиці можливих факторів ризику.

Зараз, як ніколи, директивні органи — уряди країн, міністерства, відомства, інші органи влади, стикаються з проблемою існування чисельних, різноманітних факторів ризику для здоров'я населення. Важливі проблеми аналізу, оцінки та ефективності протидії цим факторам були розглянуті на 55-й Асамблеї охорони здоров'я ВООЗ (Женева, 2002 р.).

Під ризиком для здоров'я треба розуміти будь-який фактор, який підвищує вірогідність несприятливих наслідків. Схема групування факторів ризику, що впливають на здоров'я населення (ФРЗ), наведена на рис. 1. Усі фактори ризику можна розподілити на чотири групи.

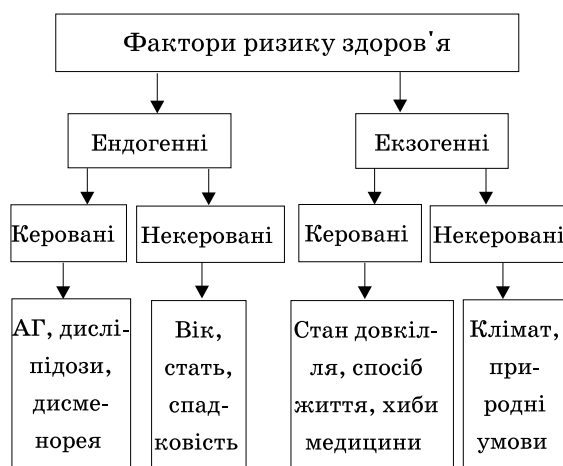


Рис. 1. Схема групування факторів ризику

1. Спосіб життя — паління, неправильне харчування, зловживання алкоголем, шкідлива праця, стреси, гіподинамія, поганий побут, наркотики, неповна чи багатодітна сім'я, гіперурбанізація — 51–52 %.

2. Навколишнє середовище — забруднені повітря, вода, їжа, ґрунт, рівень радіації, електромагнітні поля — 20–21 %.

3. Біологічні чинники — спадковість, конституція, стать, вік — 19–20 %.

4. Медичні чинники — щеплення проти інфекцій, медичні обстеження, якість лікування — 8–9 %.

Разом з тим слід зазначити, що ще мало уваги приділяється достеменній оцінці різних факторів ризику, до того ж знання та можливості ліквідації факторів небезпеки для здоров'я використовуються не повністю.

Небезпечності для здоров'я практично безмежні. Зараз існує ряд ефективних з точки зору витрат профілактичних і терапевтичних варіантів зниження цих небезпечностей. Проте дуже часто ними нехтують, використовуючи менш ефективні заходи, здатні усунути або менш важливі, або суттєво невизначені фактори ризику.

Організаційні заходи управління ФРЗ наступні:

- вимір, розповсюдження інформації, зниження ФРЗ;
- кількісне визначення окремих ФРЗ;
- аналіз ефективності витрат;
- сприйняття ризиків і передача інформації щодо ризиків;
- управління ризиками, політика в галузі охорони здоров'я.

Для оцінки факторів ризику і доведення цієї інформації до відома громадськості та директивних органів необхідно було скласти алгоритм дій (рис. 2), беручи до уваги чітко встановлені найважливіші фактори ризику, вдосконалення системи охорони здоров'я, використання витратно-ефективних заходів

втручання. Як бачимо, для багатьох країн та особливо для бідніших верств населення потенційна користь від цих заходів достатньо велика — як мінімум 10 додаткових років здорового життя.

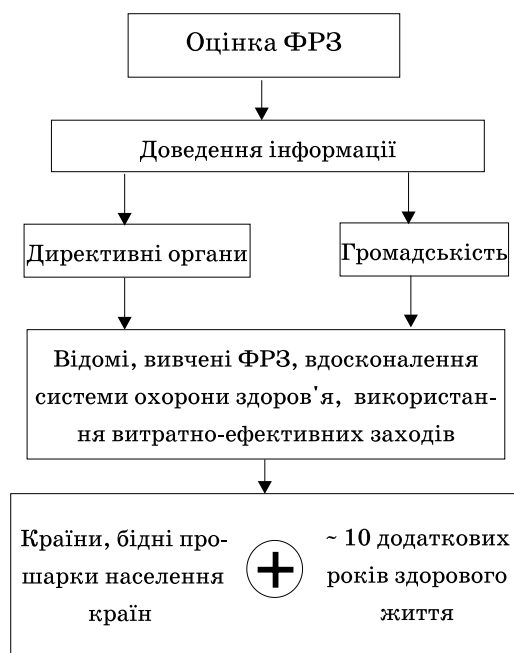


Рис. 2. Алгоритм дій від оцінки факторів ризику до реальних результатів поліпшення здоров'я населення

Ідентифікація найбільш важливих видів небезпеки для здоров'я потребує відповідних критеріїв, які можуть включати потенційний глобальний вплив, що охоплює всі найважливіші причини захворюваності, інвалідності та смерті, надійність і послідовність наукових даних і можливості модифікації. Успішна ліквідація небезпеки для здоров'я передбачає участь багатьох представників різних верств суспільства, поєднання наукового та соціально-політичного прогресу, безліч якісних і кількісних заключень і можливості щодо відкритого спілкування та діалогу.

Найбільший тягар ризиків здоров'я припадає на вразливі групи: бідніші та малоосвічені верстви населення, а також ті, що виконують роботу, яка має низький статус. Ліквідація цього дисбалансу — ключове завдання сучасної політики ВООЗ, органів охорони здоров'я країн, починаючи з оцінки того, наскільки широко розповсюджені ФРЗ серед найбідніших верств населення.

Протягом останніх десятиліть охоплення аналізом ризиків швидко збільшується. Аналіз зосереджений в основному на ідентифікації, кількісному визначенні та описі різних видів небезпеки для здоров'я людей і

навколишнього середовища. Однак аналіз ризиків — це заходи не тільки наукового, але і політичного плану. Певну роль у цьому грає також сприйняття існуючої небезпеки громадськістю. Таким чином, найголовнішими питаннями, які підлягають обговоренню, є оцінка факторів ризику, розповсюдження інформації щодо них, керування ризиками, розрахунок ефективності витрат і розробка відповідної політики.

Оцінка основних ФРЗ у вибраній сукупності факторів наведена в таблиці. Оцінки розраховані у співробітництві з всесвітньою мережею експертів, які спеціалізуються на цій роботі. У глобальному плані основною причиною хвороб у 2000 р. були білково-калорійна недостатність (БКН) — явище, розповсюджене головним чином у малорозвинутих регіонах. На таку недостатність і пов'язаний з нею дефіцит харчових мікроелементів припадає до однієї третини причин хвороб у Африканському регіоні.

Наступним за розміром фактором ризику, на який припадає більша частина причин хвороб, що концентруються в Африканському регіоні, є небезпечні статеві стосунки (НСС). Далі йдуть ще чотири фактори ризику: високий кров'яний тиск (ВКТ), вживання тютюну (ВТ), вживання алкоголю (ВА), небезпечна вода (НВ), антисанітарія (А). Названі причини хвороб у країнах в залежності від доходів наведені на рис. 3.

Оцінка ризиків дає можливість установити причини хвороб, зумовлені різними факторами, кожний з яких можливо виміряти за допомогою різноманітних стратегій, та виявити потенційні вигоди щодо здоров'я в результаті усунення цих ризиків.

Аналіз витрат є одним із засобів, які можуть бути використані директивними органами для оцінки тих заходів, які забезпечують найбільшу окупність витрат. Зараз існує багато варіантів потенційних заходів втручання. Ідеальний захід втручання — це дії, спрямовані на усунення того фактора ризику, який є основною причиною виникнення захворювання. Хоча зараз існують заходи втручання, які можна розглядати як ідеальні (наприклад, добавки вітаміну А та інші) відносно здоров'я матері та дитини, усе ж таки в багатьох випадках чіткого вибору немає. Особливо важкою проблемою є прийняття компромісного рішення у зв'язку з вибором між лікуванням і профілактикою. Цю ситуацію можна проілюструвати на прикладі теперішніх вимог щодо забезпечення вискоєфективного антиретровірусного лікування хворих, інфікованих на ВІЛ/СНІД, без виділення ресурсів на добровільне консультування і тестування та без проведення санітарно-освітньої роботи по

Окремі найважливіші причини хвороб в деяких країнах світу (дані ВООЗ, 2000 р.)

Показник, %	Групи країн		
	з високою МС і високою або дуже високою СД	з низькою МС і низькою СД	з дуже низькою або низькою МС
Всього населення, тис. осіб	2 295 264	2 396 789	1 353 119
більше 5	БКН, НСС	ВА, ВКТ, БКН, ВТ	ВА, ВКТ, ВВХ, ВТ
1–5	ВА, ВКТ, ВВХ, ДП/ТВП, ДЗ, ВТ, НВС/Г, ДЦ	ВІМТ, ВВХ, ДП/ТВП, ДЗ, ВФА, НВА	ВІМТ, ВФА
менше 1	СН/Д, ВІМТ, АС, ВПГВ, ВФА, ОПР, НМІ, НВ, ДВА	СН/Д, АС, ВПГВ, ОПР, НМІ, НСС, НВ, ДВА, ДЦ	СН/Д, ДН/ТВП, ДЗ, АС, ВПГВ, БКН, ОПР, НМІ, НСС, НВА, НВ, ДЦ
Загальний тягар хвороб	845 628	411 268	215 496

Примітки: 1. Деякі причини діють сумісно та можуть усуватися за допомогою відповідних заходів втручання, наприклад, ті, що пов'язані з недостатністю харчування і недостатністю вітамінів (МС — малюкова смертність, СД — смертність дорослих).

2. АС — абсорбція свинцю; БКН — білково-калорійна недостатність; ВА — вживання алкоголю; ВВХ — високий вміст холестерину; ВІМТ — високий індекс маси тіла; ВКТ — високий кров'яний тиск; ВПГВ — відсутність практики грудного вигодовування; ВТ — вживання тютюну; ВФА — відсутність фізичної активності; ДВА — дефіцит вітаміну А; ДЗ — дефіцит заліза; ДП/ТВП — дим усередині приміщень від спалювання твердих видів палива; ДЦ — дефіцит цинку; НВГ — небажана вагітність; НВА — небезпечна вода, антисанітарія; НСС — небезпечні статеві стосунки; ОПР — окремі професійні ризики; НМІ — небезпечні медичні ін'єкції; СН/Д — статеве насилування дітей.

більш широкому розповсюдженню практики безпечних статевих стосунків. Ефективність цих двох заходів втручання з точки зору витрат зовсім не однакова.

Інша проблема вибору, з якою стикаються директивні органи, — це чи слід їм акцентувати свою роботу на особах, схильних до високого ризику, чи застосовувати своєрідний демографічний підхід, який полягає у зменшенні впливу ризику. Чи є більш ефективним з точки зору витрат забезпечення вторинної профілактики осіб, які палять, страждають на

гіпертензію, високим вмістом холестерину та ожирінням, у яких уже було перше серцево-судинне порушення та які схильні до високого ризику, ще одного порушення, чи краще приступити до втілення програм щодо зміни стилю життя на рівні всього населення, результати яких можуть виявитися через тривалий час? Великі зрушення в демографічній структурі населення, схильного до того чи іншого фактора ризику, цілком можливі, як це вже було підтверджено на прикладі програми по запобіганню серцево-судинних захворювань у Фінляндії.

Аналіз ефективності витрат найбільш корисний у випадках розробки політики по відношенню до самих звичайних і широко розповсюджених факторів ризику, які добре розумілі вченим, мають у розпорядженні ефективні стратегії зниження та характеризуються низькими рівнями невизначеності. Такий аналіз, вірогідніше за все, надасть можливість визначити три групи заходів втручання: витратно-ефективні та дешеві; витратно-ефективні, але недешеві та не ефективні з точки зору витрат і не пріоритетні. По мірі підвищення рівнів невизначеності — чи йде мова про оцінку ризиків або наявність фактичних даних, необхідних для розробки стратегії зниження, корисність аналізів ефективності витрат щодо прийняття рішення з управління ризиками стає меншою.

Нарешті, виключно важливе значення має співставлення впливу заходів втручання на

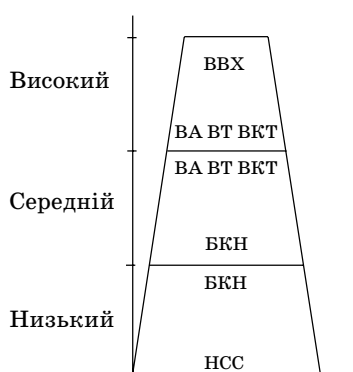


Рис. 3. Схема провідних причин хвороб у різних країнах в залежності від рівня доходів (РД): БКН — білково-калорійна недостатність; ВА — вживання алкоголю; ВВХ — високий вміст холестерину; ВКТ — високий кров'яний тиск; ВТ — вживання тютюну; НСС — небезпечні статеві стосунки

майбутнє здоров'я населення та впливу факторів ризику. Разом з тим, важливо також визначити роль інших заходів втручання, які сприяють досягненню таких необхідних із соціальної точки зору цілей, як зниження неоднорідності здоров'я та гнучке реагування на законні очікування населення (рис. 4).



Рис. 4. Схема взаємного впливу факторів ризику на заходи втручання

Дослідження, які були розпочаті ще у 80–90-х рр. ХХ ст., дозволили виявити істотні розбіжності у сприйнятті одного і того ж ризику, особливо між вченими та населенням у цілому (наприклад, у випадку ризиків, зумовлених ядерною енергією або автотранспортними засобами). Зараз все ширше визнається, що сприйняття цих ризиків обома групами має важливе значення та що успішна політика у сфері керування ризиками повинна будуватися на погоджувальній основі. Інші аспекти ризиків, передбачені вони або непередбачені, підпадають їх впливу люди вільно або невільно, поєднані вони з небезпекою або страхом чи ні, можуть вони привести до передачі наслідків від одного покоління іншому, були у всіх випадках сприйняті важливими щодо пояснення стурбованості населення. Дослідження також виявили, що до невеликих і загальних ризиків люди ставляться в основному терпляче, у той час як незвичайні, але драматичні ризики можуть викликати значні розбіжності. Проте у тих випадках, коли вигода від тієї або іншої технології вважається істотною, а ризик несприятливого впливу вельми низьким, як, наприклад, у випадку багатьох вакцин, медичних процедур і медикаментозних лікарських засобів, ці ризики звичайно допускаються як фахівцями, так і громадськістю.

Тепер широко визнається передача інформації щодо ризиків, зокрема, у відношеннях між директивними органами та їх науковими консультантами, з одного боку, та групами особливих інтересів, з іншого. На вибір кінцевої політики по модифікації та обмеженню ризиків для здоров'я значною мірою впливають спосіб, за допомогою якого робиться опис і «кваліфікуються» ризики, а також хто виступає від імені наукових кіл, яким чином ор-

ганізовано діалог і переговори та чи доводяться належним чином до відома населення невизначеності, пов'язані з цими ризиками. Для здійснення розумної політики обмеження ризиків велике значення має атмосфера взаємної довіри між усіма сторонами. Проте у тих випадках, коли політика щодо обмеження та регулювання ризиками заземляє корпоративні інтереси (наприклад, компаній по виробництву алкогольних напоїв і тютюнових виробів), часто розпочинаються добре організовані спроби спровокувати наукові та публічні суперечки з ціллю завадити досягненню політичного та громадського консенсусу.

Щодо керування ризиками, необхідно враховувати місцевий контекст, особливості культури та суспільства, політичні та економічні реалії. Проте що стосується країн з низьким і середнім рівнями доходу та різних прошарків населення, то досліджень ризиків здоров'я тут проводиться ще замало. Сьогодні є реальна потреба у більшій кількості епідеміологічних даних щодо ризиків здоров'я та відповідної інформації про них, яку слід доводити до відома громадськості (рис. 5).

Політика у сфері керування ризиками варіює в залежності від того, чи можливо ризик здоров'я згрупувати в категорії, які добре вивчені наукою та є загальними (наприклад, такі як кров'яний тиск, вживання тютюну, відсутність доступу до чистої води), які менш зрозумілі (включення овочів у раціон харчування, ожиріння) або менш розповсюджені (дефіцит цинку, абсорбція цинку) та які не зовсім зрозумілі (зміна клімату). Певні наукові невизначеності, вірогідно, варіюються аналогічним чином.

У цілях максимального забезпечення вигоди від стратегій керування ризиками директивним органам необхідно використовувати підходи, які передбачають, у першу чергу, усунення основних екологічних (наприклад, оздоровлення довкілля), санітарно-гігієнічних, а також більш віддалених ризиків. Потрібні також стратегії щодо розширення профілактики шляхом зниження рівня схильності до ризиків у масштабі всього населення і шляхом цілеспрямованої роботи з людьми, схильними до високого ризику.

Найбільші суперечки викликає керування ризиками рідкісними, вельми невизначеними. Фактори, які стримують прийняття відповідних заходів, — це недостатні наукові знання, істотна різниця у сприйнятті ризику, конфлікти між державними та приватними пріоритетами, недостатні фактичні дані щодо зниження та регулювання ризиків і слабка система прийняття програмних рішень. Навряд чи можливо розраховувати на прийняття політики щодо зниження рівня впливу ри-



Рис. 5. Схема сприйняття ризиків

ризиків у масштабі всього населення. У залежності від важливості, яка надається даному виду ризику науковими і політичними колами та громадськістю, розгорнувши навколо нього суперечки слід активно намагатися знизити рівні невизначеності шляхом подальших наукових досліджень, зачекати результатів подальших наукових повідомлень і діалогу з громадськістю, прийняти обережний підхід, особливо у випадку невеликих ризиків.

Принцип передбаченого підходу можна використати у тих випадках, коли широко визнається, що потенційні серйозні ризики реальні, а їх потенційні, але невідомі наслідки можуть бути вельми руйнівними, коли існують кардинальні розбіжності в думках відносно сприйняття ризику та коли наукові дані про той чи інший вид небезпеки, вірогідності виникнення ризику або масштабів наслідків відсутні або недостатні. Цей принцип краще за все застосовувати у серйозних ситуаціях, коли прийняття рішень неможливо через високий рівень невизначеності та сварок.

Директивні органи покликані грати важливу роль у зниженні рівня впливу ризиків на

населення. Людям також необхідно зрозуміти, яким чином їх директивні органи приймають рішення, пов'язані з керуванням такими ризиками. Вже накопичено певний досвід у відношенні до найбільш ефективних засобів передачі інформації про них.

Укріплення довіри між посадовими особами, експертами, громадськістю та ЗМІ передбачає більш відкриту систему керування і регулюючі органи, які не схильні до політичного тиску. Громадськість повинна знати всю інформацію щодо ризику, а діяльність наукових консультантів повинна бути відома громадськості та носити відкритий характер. ЗМІ також повинні мати право на проведення без перешкоджання розслідувань і публікацію своїх висновків.

Насамкінець, слід ще раз нагадати, що для багатьох країн*, особливо для бідніших верств населення, потенційна користь від вищезгаданої діяльності достатньо велика — як мінімум 10 додаткових років здорового життя. Тобто усунення факторів ризику здоров'я — важливий та ефективний шлях поліпшення здоров'я, збільшення тривалості життя населення.

Список використаної літератури

1. Гончарук Е.И., Вороненко Ю.В., Марценюк Н.И. Изучение влияния факторов окружающей среды на здоровье населения. К., 1989. 204 с.
2. Гундаров И.А., Глазунов И.С., Лисицын В.Ю. и др. Методологические проблемы учения о факторах риска с позиций профилактической медицины. Вестник АМН СССР 1988; 2: 34–41.

* У тому числі для України.

3. Здоровье населения в Европе. Региональная публикация ВОЗ. Европейская серия № 83. Копенгаген: ВОЗ, 1997. 90 с.
4. Лисицын Ю.П. Социальная гигиена и организация здравоохранения. Проблемные лекции. М.: Медицина, 1992. 512 с.
5. Метелица В.И., Мазур Н.А. Эпидемиология и профилактика ишемической болезни сердца. М., 1976. 87 с.
6. Нагорна А.М., Ковешнікова І.В. Самооцінка здоров'я та розповсюдженість деяких факторів ризику серед населення різної статі міст України (за результатами медико-соціологічних досліджень). Вопросы здравоохранения Донбасса. Сб. статей. Донецк, 2000: 25–29.
7. Основні соціально-демографічні характеристики домогосподарств України у 2001 році: Стат. бюлетень К.: Держкомстат України, 2001. 65 с.
8. Рекомендації з профілактики і лікування тютюнокуріння. CINDI Україна. К., 2001. 20 с.
9. Стан здоров'я населення України та діяльність медичної галузі. 2001 р. К.: МОЗ України, Укр. інст. громадськ. здоров'я, 2002. 382 с.
10. Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. Здоровий образ життя. Теоретические и прикладные проблемы (аналитический обзор). К., 2002. 21 с.
11. Факторы риска для здоровья. Мат. 55-й сессии Всемирной Ассамблеи здравоохранения. ВОЗ. Женева, 2002.
12. Berg F.M. Special report: health risk of obesity and health. Bismark: ND Healthy Living Institute, 1993. 91 p.
13. Dawber Th. R. The Framingham Study: The Epidemiology of Atherosclerotic Disease. Cambridge, 1980. 253 p.

Поступила 14.04.03

ОРГАНІЗАЦІЯ ТРЕТИННОЇ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ З АЛЕРГІЙНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

В. А. Огнєв

*Харківський державний медичний університет
Національний центр міжнародної медичної програми «ISAAC»*

Вивчена система надання третинної лікувально-профілактичної допомоги дітям з алергійними захворюваннями на підставі аналізу статистичних карт хворого, що вибув зі стаціонару, медичних карт, особистого ознайомлення з роботою спеціалізованого алергологічного відділення. Дана детальна характеристика госпіталізованих дітей з алергічними захворюваннями.

Ключові слова: бронхіальна астма, алергодерматоз, алергійний риніт, третинна лікувально-профілактична допомога

Одним з основних напрямків реформування охорони здоров'я України є розвиток і удосконалення медико-санітарної допомоги (МСД) населенню. Важливою ланкою цієї роботи є надання лікувально-профілактичної допомоги дітям на всіх її рівнях (первинному, вторинному, третинному).

В умовах реформування охорони здоров'я актуальною проблемою є всебічна оцінка третинної лікувально-профілактичної допомоги населенню як найбільш витратної. Така оцінка повинна мати багатофакторний характер і не обмежуватися тільки оцінкою традиційних показників використання ліжкового фонду [1, 2]. Її слід проводити з урахуванням раціонального та ефективного використання ресурсів. Оцінка економічної ефективності роботи дозволить приймати оптимальні

управлінські рішення, що є важливим в процесі структурних змін в охороні здоров'я та має практичне значення [3–5]. На жаль, цій проблемі приділяється недостатня увага практичною охороною здоров'я і вона не повною мірою освітлюється в науковій літературі.

Метою дослідження було вивчення системи організації третинної медичної допомоги дітям з алергійними захворюваннями в умовах великої промислової області Північно-Східного регіону України — Харківської та м. Харкова у 2000 р.

Матеріал і методи. Система надання третинної лікувально-профілактичної допомоги дітям з алергійними захворюваннями вивчена на основі аналізу статистичних карт хворого, який вибув зі стаціонару, медичних карт стаціонарного хворого, особистого ознайом-

лення з роботою спеціалізованого алергологічного відділення. Усього проаналізовано 1102 медичних карт стаціонарного хворого — дітей, госпіталізованих у спеціалізоване алергологічне відділення м. Харкова.

Результати дослідження. Третинна лікувально-профілактична допомога дітям з алергійними захворюваннями в Харківській області надається в обласному дитячому алергологічному центрі, у структуру якого входять спеціалізоване алергологічне та імунологічне відділення. Центр розташований на базі обласної дитячої клінічної лікарні (ОДКЛ) № 1.

Усього у відділення ОДКЛ № 1 у 2000 р. з приводу алергійних захворювань було госпіталізовано 1102 дитини, серед них хлопчиків — 748 (67,8 %), дівчаток — 354 (32,2 %). Найбільш часто госпіталізувалися діти з діагнозом бронхіальна астма — 69,7 %, потім з алергодерматозами — 26,0 % і алергійним ринітом — 4,3 %. Більше половини госпіталізованих дітей були у віці 10–14 років (57,9 %), потім 7–9 років (17,5 %) і найменше — у віці 4–6 років (13,7 %) і менше 4 років (10,9 %). Серед госпіталізованих дітей 76,8 % були міськими мешканцями; 23,2 % — сільськими.

Аналіз госпіталізованих за віком і нозологічними формами захворювань показав, що у віці до трьох років частіше госпіталізуються діти з алергодерматозом — 50,8 %, бронхіальною астмою — 40,0 %, алергійним ринітом — 9,2 %. У віці 10–14 років переважають діти з бронхіальною астмою — 77,6 %, з алергодерматозом — 19,1 %, алергійним ринітом — 3,3 %. Особливо виражена ця закономірність серед хлопчиків (з бронхіальною астмою — 84,0 %, з алергодерматозом — 13,0 %, з алергійним ринітом — 3,0 %). Серед дітей, госпіталізованих у зв'язку з бронхіальною астмою, найбільший відсоток складають діти з легкою (40,1 %) і середньою (39,3 %) формами астми, у той же час дітей з важкою формою захворювання було 20,6 %. Це дозволяє зробити висновок про те, що надавати третинну високоспеціалізовану допомогу дітям з легким ступенем астми в умовах стаціонару вкрай нераціонально та економічно недоцільно. Діти повинні одержувати достатній обсяг лікувально-профілактичної й консультативної допомоги в амбулаторно-поліклінічних установах на первинному і вторинному рівнях.

У стаціонар у стадії загострення хвороби надійшло 638 (55,5 %) дітей, у стадії ремісії — 189 (16,3 %), у 332 (28,6 %) дітей стан при надходженні не зазначено. Найбільш часто з загостренням надходили в стаціонар діти з бронхіальною астмою — 68,1 %, менше — з алергійним ринітом — 26,9 % і алергодерматозом — 30,3 %. Частота госпіталізації хворих на бронхіальну астму залежить від тяжкості

перебігу хвороби. Так, з легким ступенем астми в стадії загострення надходив 51,0 % дітей, у той час як з важкою формою — 86,1 %.

Надійшли в стаціонар по направленню амбулаторно-поліклінічних установ 54,8 % дітей, 9,4 % направлені ЦРЛ; 1,3 % переведені з інших стаціонарів; без направлення надійшло 34,5 % дітей. Найбільш часто по направленню амбулаторно-поліклінічних установ госпіталізувалися діти з алергійним ринітом — 62,5 % і бронхіальною астмою — 58,9 %, менше — з алергодерматозом — 41,1 %.

Аналіз госпіталізованих хворих показав, що чим важчою є форма бронхіальної астми, тим частіше діти надходять у стаціонар без направлення. Так, якщо з легкою формою таких дітей було 23,7 %, то із середньою — 33,7 %, з важкою — 49,4 %, а відсоток дітей, направлених амбулаторно-поліклінічними установами, зменшувався в обсязі ускладнення астми (відповідно 67,9; 58,9 і 41,7 %).

Вивчено також спосіб доставки дітей з алергійними захворюваннями в спеціалізований алергологічний стаціонар. Найчастіше діти доставлялися батьками — 82,5 %; 17,3 % дітей — машиною швидкої допомоги і одна (0,2 %) дитина за рік була доставлена за допомогою санавіації.

Госпіталізація дітей з алергійними захворюваннями протягом року становила: восени — 31,2 %, узимку — 27,8 %, навесні — 28,3 %. На літній період прихотилося усього 12,7 %. Діти з бронхіальною астмою вірогідно частіше ($p < 0,001$) госпіталізувалися восени (35,0 %), чим в інші пори року (узимку — 24,9 %, навесні — 28,5 %, улітку — 11,6 %). Хворі на алергійний риніт частіше госпіталізувалися узимку (46,2 %), вірогідно рідше влітку — 12,5 %, восени — 26,9 % і навесні — 14,4 % ($p < 0,01$). Діти з алергодерматозами надходили до стаціонару вірогідно частіше ($p < 0,01$) навесні — 32,8 %, потім узимку — 28,9 %, значно менше влітку і восени — 15,7 і 22,6 % відповідно.

Аналіз госпіталізації дітей з алергійними захворюваннями протягом доби показав, що велика їх частина надходить у денний час з 10 до 16 год — 69,2 %, рідше — в інший час (ранком з 4 до 10 год — 8,7 %; увечері з 16 до 22 год — 15,3 % і вночі з 22 до 4 год — 6,8 %). Найчастіше в нічний час надходять діти з алергодерматозами (12,2 %), ніж з бронхіальною астмою (4,9 %) і алергійним ринітом (5,8 %), розходження статистично достовірні ($p < 0,05$). У вечірній час вірогідно частіше ($p < 0,05$) госпіталізуються діти з бронхіальною астмою (15,9 %) і алергодерматозами (16,0 %), ніж з алергійним ринітом (8,7 %). В інші часи доби істотних розходжень у госпіталізації в залежності від нозологічної форми не виявлено, та-

кож не встановлено достовірних розходжень в залежності від ступеня тяжкості хвороби і місця проживання дітей.

За екстремними показаннями госпіталізовано 12,0 % дітей. Найбільш часто — з бронхіальною астмою — 14,7 % і алергійним ринітом — 11,5 %, рідше з алергодерматозами — 4,9 % ($p < 0,01$). Істотно впливає на екстремність госпіталізації тяжкість перебігу хвороби. З легким ступенем астми за екстремними показаннями госпіталізувалося 5,5 % дітей, з важким — 22,8 %.

Середня тривалість перебування в стаціонарі дитини з алергійним захворюванням склала 14,8 дні: у дітей у віці до чотирьох років — 12,8 дні, від 4 до 7 років — 14,4 дні, від 7 до 10 років — 14,6 дні, від 10 до 14 років — 15,4 дні. В залежності від нозологічної форми алергійних захворювань на лікуванні в стаціонарі довше знаходилися хворі на бронхіальну астму (15,5 дні), ніж діти з алергійним ринітом і алергодерматозом (відповідно 13,4 і 13,4 дні).

Після проведеного лікування в стаціонарі обласного дитячого алергологічного центру виписалися з поліпшенням стану здоров'я 82,9 % дітей, з видужанням — 16,7 %, без змін — 0,4 %. З видужанням частіше виписувалися дівчатка, ніж хлопчики (відповідно 21,7 і 14,3 %), розходження статистично достовірні ($p < 0,01$). Трохи менше з видужанням виписувалося міських дітей у порівнянні з сільськими (відповідно 15,8 і 19,4 %), але достовірної різниці в цих показниках не встановлено. Частіше виписувалися з видужанням діти з алергодерматозами — 47,4 % і алергійним ринітом — 20,2 %, а з бронхіальною астмою тільки — 4,7 %.

Порівняння діагнозів, з якими діти були направлені на госпіталізацію з діагнозами стаціонару, показало, що в 22,2 % дітей вони не збігалися. В залежності від нозологічної форми найбільший відсоток незбігу діагнозів був у дітей з алергійним ринітом (74,2 %),

менший — з алергодерматозами (17,5 %) і бронхіальною астмою (16,9 %). В міру потяжчання перебігу бронхіальної астми відзначається зменшення розбіжностей в діагнозах. Так, якщо при легкій формі астми розбіжності були у 27,3 % дітей, то при важкій — у 5,7 %.

Необхідно відзначити, що вперше діагноз алергійного захворювання в 23,5 % дітей був поставлений у спеціалізованому стаціонарі: бронхіальна астма — у 26,5 %, алергодерматоз — у 23,6 %, алергійний риніт — у 16,2 %. Однак це повинно робитися не на третинному рівні надання лікувально-профілактичної допомоги дітям, а раніше.

Висновки

1. Найчастіше причиною госпіталізації дітей з алергійними захворюваннями в алергологічне відділення є бронхіальна астма (69,7 %), рідше — алергодерматози (26,0 %) і алергійний риніт (4,3 %). Госпіталізувалися частіше хлопчики, ніж дівчатка, особливо у віці 10–14 років.

2. Серед госпіталізованих з бронхіальною астмою найбільший відсоток складають діти з легкою формою, потім з середньою і менший — з важкою. Значній кількості дітей з алергійними захворюваннями діагноз був уперше поставлений на третинному рівні (23,5 %), що вказує на недоліки в діагностиці цих захворювань на первинному і вторинному рівнях. Уперше діагностувати алергійне захворювання, тим більше надавати третинну високоспеціалізовану допомогу дітям з легким ступенем астми в умовах стаціонару нерационально та економічно недоцільно.

3. Основною причиною надходження дітей у стаціонар є загострення хвороби, особливо бронхіальної астми.

4. Після проведеного лікування в стаціонарі з видужанням виписалося 16,7 % дітей з алергійними захворюваннями, серед них в цілому діти з алергодерматозами та алергійним ринітом (відповідно 47,4 і 20,2 %).

Список літератури

1. Алексеев Н.А., Батина Н.П., Якушев А.М. Экономический анализ работы стационарных подразделений. Здравоохранение Российской Федерации 2000; 6: 30–32.
2. Галкин Р.А., Павлов В.В., Кузнецов В.В., Бородулин С.В. Оптимизация стационарной помощи в сельских районах. Здравоохранение Российской Федерации 2000; 4: 27–28.
3. Назар П.С., Рудина Л.П. Шляхи економічного використання ліжок терапевтичного стаціонара в умовах ринкових відносин. Врач. дело 1998; 8: 158–160.
4. Лехан В.М., Ігнатов А.В., Дем'яненко І. Б. Стратегія вирішення проблеми нестачі ресурсів в охороні здоров'я. Соц. медицина 1998; 2: 97–100.
5. Лехан В.М., Ігнатов А.В., Губар І.О., Піщіков В.А. Пріоритети здоров'я і пріоритети лікувально-профілактичної допомоги у Дніпропетровській області. Мед. перспективи 1998; 3, 3: 83–86.

ОРГАНИЗАЦИЯ ТРЕТИЧНОЙ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**В.А. Огнев**

Исучена система оказания третичной лечебно-профилактической помощи детям с аллергическими заболеваниями на основе анализа статистических карт больного, выбывшего из стационара, медицинских карт, личного ознакомления с работой специализированного аллергологического отделения. Дана детальная характеристика госпитализированных детей с аллергическими заболеваниями.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергодерматоз, аллергический ринит, третичная лечебно-профилактическая помощь

ORGANIZATION OF TERTIARY MEDICAL-PREVENTIVE AID FOR CHILDREN WITH ALLERGIC DISEASES**V.A. Ognev**

The system of tertiary medical-preventive aid for children suffering from allergic diseases was studied on the base of analysis of statistical coupons of patient discharged from the hospital, medical sheets, personal studying of specialized allergic department work. The detail characteristic of hospitalized children who suffer from allergic diseases was done.

Key words: bronchial asthma, atomic dermatitis, neurodermitis, eczema, tertiary medical-preventive aid.

Поступила 21.01.03

**СТРУКТУРНА РЕОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИЧНОЇ СЛУЖБИ
ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ
ТА МІСЦЕ В НІЙ ЛІКАРЯ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ****В.І. Кучер****Українська військово-медична академія, м. Київ**

Ведеться структурна перебудова в медичній службі Збройних сил України. Проведено соціологічне дослідження, яке дає змогу зробити висновок, що відсутність лікаря загальної практики у військовій ланці суттєво позначається на стані здоров'я військово-службовців.

Ключові слова: лікар загальної практики, структурна перебудова, реформа системи первинної медико-санітарної допомоги.

Протягом усього періоду незалежності державна політика України у сфері охорони здоров'я була спрямована на поліпшення здоров'я і якості життя населення, збереження генфонду українського народу [1, 2].

Ситуація ускладнювалась невідповідністю між новими соціально-економічними умовами в країні та збереженими директивними формами управління, надмірною його централізацією, а також майже виключно бюджетним фінансуванням галузі за залишковим принципом [1, 3]. Саме тому була необхідна розробка такої державної політики щодо охорони здоров'я, яка б відповідала історичному етапу розвитку країни, її традиціям і забезпечувала право кожного громадянина на охорону здоров'я [3].

Загальновизнано, що в основі майже всіх національних систем охорони здоров'я лежить первинна медико-санітарна допомога, яка стала головною темою широкого обговорення на Алма-Атинській конференції ще у 1978 р. [2].

Проведені експериментальні дослідження по впровадженню сімейної медицини на терені

України дали аргументовані підстави для того, щоб вважати первинну медико-санітарну допомогу, яка надається лікарем загальної практики на засадах сімейної медицини, ефективною, доступною і економічною. Це дало підстави для висновку, що потрібна реорганізація існуючої системи охорони здоров'я [1, 3].

Головне завдання медичної служби Збройних сил України — забезпечити всім військово-службовцям медичну допомогу, що відповідає сучасним стандартам якості. В умовах дії нової військової доктрини України стара система медичного забезпечення Збройних сил стає неефективною, надлишковою й економічно недоцільною [4].

Структурна перебудова медичної служби Збройних сил України у відповідності з існуючою воєнною доктриною і економічними можливостями держави є невідкладним завданням на найближчий час. Структурні зміни перш за все потрібні при формуванні первинної медико-санітарної допомоги через діяльність лікарів загальної практики на лікарсько-територіальних дільницях [5, 6].

Згідно з доповіддю начальника Головного військово-медичного управління Міністерства оборони України — начальника медичної служби Збройних сил України перед керівним складом медичної служби однією з умов перебудови є зміни у формуванні замовлень по підготовці лікарів загальної практики у зв'язку з некомплектом цих фахівців у військовій ланці. При цьому 2/5 штату лікарів загальної практики будуть використані у військовій ланці, а 3/5 будуть переведені у військово-медичні заклади для формування лікарсько-територіальних дільниць [4, 7].

Метою нашого дослідження був аналіз первинних звернень військовослужбовців військових частин за медичною допомогою і на підставі отриманих результатів оцінка ефективності роботи лікарів у частинах Північного оперативного командування (Північного ОК).

Матеріал дослідження. Проведено соціологічне дослідження первинних звернень військовослужбовців частин Північного ОК. Отримані дані були статистично оброблені.

Результати дослідження. Перше місце в структурі загальної захворюваності військовослужбовців Північного ОК займають хвороби органів дихання (X клас) — 30,4 % від загальної захворюваності: у офіцерів — 4,2 % і у військовослужбовців строкової служби — 26,2 % (табл. 1).

У структурі хвороб X класу 47,4 % випадків складала гострі респіраторні захворювання: серед офіцерів — 50 % і серед військовослужбовців строкової служби — 47,4 % від усіх за-

хворювань органів дихання (табл. 2). Частіше захворювання органів дихання трапляються у військовослужбовців строкової служби на другому році служби, а у офіцерів — до 30 років.

Друге рейтингове місце в структурі загальної захворюваності військовослужбовців Північного ОК займають хвороби шкіри — 18,6 %, причому виключно у військовослужбовців строкової служби, у яких гнійничкові хвороби шкіри складають 71,8 % цього класу. Переважно вони хворіють після року служби.

На третьому місці в структурі загальної захворюваності — хвороби органів травлення — XI клас, 17,0 % (табл. 3). Із цих захворювань 52,3 % складають хвороби зубів, відповідно у офіцерів — 50,3 % і у військовослужбовців строкової служби — 53,6 %. Адентія у офіцерів сягає 25 % захворювань зубів і у військовослужбовців строкової служби — 36,6 %, що є досить загрозливим показником стану здоров'я молодих за віком людей.

Звертає на себе увагу значна захворюваність очей та додаткового апарату (13,8 %) у військовослужбовців Північного ОК, причому ячмені повік і кон'юнктивіти складають 76 % всіх захворювань очей у військовослужбовців строкової служби, а у офіцерів міопія і гіперметропія складають 35,7 % випадків, а разом з кон'юнктивітами — 57,1 %.

Серед офіцерів до 30 років захворювання очей найвищі і складають 22,63 % від загальної захворюваності по VII класу. Серед військовослужбовців строкової служби значно частіше спостерігаються захворювання очей на другому році служби і складають 37,73 %.

Таблиця 1. Структура захворюваності військовослужбовців Північного ОК, %

Клас хвороби	Діагноз	Офіцери, років				Солдати, років служби			Разом
		до 30	31-40	41-50	всього	0,5	1,0	всього	
I	Інфекційні і паразитарні хвороби	—	—	—	—	0,8	3,7	4,5	4,5
VI	Хвороби нервової системи	—	—	—	—	0,26	0,26	0,52	0,52
VII	Хвороби ока	3,1	2,1	2,1	7,3	1,3	5,2	6,5	13,8
VIII	Хвороби вуха	0,52	—	—	0,52	3,9	1,6	5,5	6,0
IX	Хвороби системи кровообігу	0,8	0,26	0,52	1,6	1,6	2,1	3,7	5,3
X	Хвороби органів дихання	2,9	1,0	0,26	4,2	11,3	14,9	26,2	30,4
XI	Хвороби органів травлення	1,0	1,0	0,26	2,3	8,1	7,1	15,2	17,0
XII	Хвороби шкіри та підшкірної клітковини	—	—	—	—	7,1	11,5	18,6	18,6
XIII	Хвороби кістково-м'язової системи	0,52	0,26	0,26	1,0	0,26	0,26	0,52	1,5
XIV	Хвороби сечостатевої системи	0,52	0,26	—	0,8	0,26	0,8	1,0	1,8
XIX	Травми, отруєння	0,26	—	—	0,26	—	0,26	0,26	0,52
	Всього	9,7	5,0	3,4	18,1	34,3	47,6	81,9	100

Таблиця 2. Структура хвороб органів дихання, %

Діагноз	Офіцери, років				Солдати, років служби			Разом
	до 30	31-40	41-50	всього	0,5	1,0	всього	
Абсцес паратонзиллярний	–	0,9	–	0,9	1,8	0,9	2,7	3,6
Ангіна лакунарна	0,9	–	–	0,9	6,0	6,8	12,8	13,7
Тонзиліт хронічний	–	–	–	–	0,9	0,9	1,8	1,8
Гайморит катаральний	–	–	–	–	2,5	6,0	8,5	8,5
Фронтит гострий	–	–	–	–	1,7	–	1,7	3,4
Пансинусит хронічний	–	–	–	–	–	0,9	0,9	1,8
Риніт вазомоторний	–	–	–	–	0,9	0,9	1,8	3,6
Ларингіт гострий	–	–	0,9	0,9	0,9	–	0,9	2,7
Викривлення нос. перегородки	–	–	–	–	–	0,9	0,9	1,8
Бронхіт гострий	3,4	–	–	3,4	4,3	2,5	6,8	10,2
Пневмонія нижньодольова	0,9	–	–	0,9	3,4	3,4	6,8	7,7
ГРВІ	4,3	2,5	–	6,8	14,7	25,9	40,6	47,4
Хвороби органів дихання (Х кл.)	9,5	3,4	0,9	13,8	37,1	49,1	86,2	100

Таблиця 3. Структура хвороб органів травлення, %

Діагноз	Офіцери, років				Солдати, років служби			Разом
	до 30	31-40	41-50	всього	0,5	1,0	всього	
Карієс хронічний середній	1,54	1,54	–	3,08	3,08	3,08	6,16	9,24
Кіста коренева	–	–	–	–	–	1,54	1,54	1,54
Дефект пломби	–	–	1,54	1,54	–	–	–	1,54
Гінгівіт локальний	–	–	–	–	1,54	–	1,54	1,54
Пульпіт гострий	–	–	–	–	9,23	1,54	10,77	10,77
Періодонтит хронічний	–	–	–	–	4,61	1,54	6,15	6,15
Періостит хронічний	–	–	–	–	–	1,54	1,54	1,54
Парадонтоз	–	–	–	–	1,54	–	1,54	1,54
Аденітя вторинна	–	1,54	–	1,54	7,69	9,23	16,92	18,46
Функціон. розлад шлунка	–	–	–	–	3,08	4,61	7,69	7,69
Гастрит хронічний, загостр.	–	–	–	–	3,08	7,69	10,77	10,77
Гастроуденіт хронічний	3,08	–	–	3,08	9,23	1,54	10,77	13,85
Виразкова хвороба 12-палої кишки	–	3,08	–	3,08	–	1,54	1,54	4,62
Холецистит хронічний	–	–	–	–	–	1,54	1,54	1,54
Дискінезія жовчовивідних шляхів	1,54	–	–	1,54	–	1,54	1,54	3,08
Апендицит катар. гострий	–	–	–	–	–	3,08	3,08	3,08
Анальна тріщина	–	–	–	–	1,54	1,54	3,08	3,08
Хвороби органів травлення (ХІ кл.)	6,15	6,15	1,54	13,84	44,62	41,55	86,17	100

Викладене свідчить, що у військових частинах Північного оперативного командування умови служби і побуту не відповідають нормам

і статутам. Не проводиться відповідна санітарна просвіта по профілактиці гнійничкових захворювань. Означена захворюваність говорить

Таблиця 4. Структура захворювань очей та додаткового апарату, %

Діагноз	Офіцери, років				Солдати, років служби			Разом
	до 30	31-40	41-50	всього	0,5	1,0	всього	
Міопія, гіперметропія	9,41	5,66	3,77	18,84	–	1,89	1,89	20,73
Спазм акомодациї	–	–	–	–	1,89	–	1,89	1,89
Кератит крайовий	1,89	–	1,89	3,78	1,89	–	1,89	5,67
Кон'юнктивіт	5,66	3,77	1,89	11,32	1,89	15,09	16,98	28,3
Блефарит лусковидний хр.	–	–	–	–	–	1,89	1,89	1,89
Ячмінь повік ока	1,89	1,89	–	3,78	3,77	15,09	18,86	22,64
Абсцес повік ока	1,89	–	–	1,89	–	–	–	1,89
Макулодистрофія сітківки	–	1,89	–	1,89	–	–	–	1,89
Астигматизм гіперметроп.	1,89	1,89	1,89	5,67	–	3,77	3,77	9,44
Ангіопатія судин сітківки	–	–	1,89	1,89	–	–	–	1,89
Ангіосклероз судин сітківки	–	–	3,77	3,77	–	–	–	3,77
Хвороби ока (VII кл.)	22,63	15,1	15,1	52,83	9,44	37,73	47,17	100

про низький рівень імунітету військовослужбовців. Це, в свою чергу, дає можливість думати про недостатній професійний рівень війсь-

кових лікарів і некомплект у військових частинах лікарів загальної практики.

Список літератури

1. Москаленко В.Ф., Пономаренко В.М. Концепція розвитку охорони здоров'я — стратегія реформування галузі. Лікарська справа. Врач. дело 2001; 1: 3–8.
2. Москаленко В.Ф., Пономаренко В.М. Реформа системи охорони здоров'я в Україні. Військова медицина України 2001; 2, 1: 121–125.
3. Москаленко В.Ф. Концептуальні основи розвитку та впровадження сімейної медицини в Україні. Доповідь Міністра охорони здоров'я на І з'їзді сімейних лікарів України 7 листопада 2001 р., м. Львів. Ліки України 2002; 1: 5–6.
4. Білий В.Я., Пасько В.В., Сохін О.О. Військово-медична доктрина України. Наука і оборона 2000; 4: 18–23.
5. Білий В.Я. Стратегія розвитку військової медицини в Україні. Військова медицина України 2001; 1: 9–18.
6. Вовкодав М.М. Проблема структурних змін в медичній службі ЗС України та їх фінансування. Проблемы военного здравоохранения и пути его реформирования: Сб. научн. тр. УВМА. Под ред. проф. В.Я. Белого. К.: Логос, 1997: 41–43.
7. Білий В.Я. Військова медицина: була, є і повинна бути. Народна армія. 7 квітня 2000 р.: 4–5.

СТРУКТУРНА РЕОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИЦИНСКОЇ СЛУЖБИ ВООРУЖЕНИХ СИЛ УКРАЇНИ І МЕСТО В НЕЙ ВРАЧА ОБЩЕЇ ПРАКТИКИ

В.И. Кучер

Ведеться структурна перестройка в медичній службі Вооруженных сил України. Проведено соціологічне дослідження, яке дає можливість зробити висновок, що відсутність лікаря загальної практики в військовому звені суттєво впливає на стан здоров'я військовослужбовців.

Ключевые слова: *лікар загальної практики, структурна перестройка, реформа системи первичної медико-санітарної допомоги.*

STRUCTURAL REORGANIZATION OF MEDICAL SERVICE OF ARMED FORCES OF UKRAINE AND PLACE OF DOCTORS OF THE GENERAL PRACTICE

V.I. Kucher

Structural reorganization in medical service of Armed forces of Ukraine is conducted. Us the lead sociological research which enables to draw a conclusion, that absence of the doctor of the general practice in an army part essentially affects a state of health of military men.

Key words: *doctor of general practice, structural reorganization, reform of system primary health care.*

Поступила 14.04.03

ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ

ДИСЦИПЛИНА «ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ» В СИСТЕМЕ ВЫСШЕГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ УКРАИНЫ

Е. А. Вашев

Харьковский государственный медицинский университет

Изложены особенности преподавания заразных болезней человека, становление клинических баз, организация кафедр инфекционных болезней и детских инфекций в Украине и ХГМУ.

Ключевые слова: *инфекционные болезни, обучение студентов.*

Получить медицинское образование в Украине XVII века было невозможно. В Европе важными центрами такого образования были университеты: Болонский, Падуанский (Италия), Краковский (Польша), знаменитая Сорбонна (Франция). С присоединением большей части Украины к Русскому государству центры подготовки украинских врачей постепенно переместились в Москву, Дерпт и Санкт-Петербург.

Отечественная медицинская высшая школа возникла в начале XVIII века. Она шла самобытным путем развития. В отличие от европейских университетов она разумно сочетала теоретическое обучение медицине с формированием практических умений непосредственно у постели больного. Понимание социальной обусловленности и роли факторов внешней среды в формировании болезней и в состоянии здоровья народа нашло отражение в обучении и воспитании будущих врачей. Несмотря на успехи медицинской науки, во многих странах мира практически отсутствовала система организации медицинской помощи населению, прежде всего детям. Детских больниц к началу XIX века не было. Дети до двух лет вообще не госпитализировались. Инфекционные больные находились в одном помещении с неинфекционными [1].

Становление дисциплины «Инфекционные болезни» было длительным и зависело от совокупности социальных и экономических факторов, наличия научного потенциала и больницы базы.

Начало научного подхода в изучении и преподавании инфекционных болезней связано с появлением микроскопа, развитием бактериологии и микробиологии как самостоя-

тельной науки. Родоначальником украинских бактериологов является Лев Семенович Ценковский (1822–1887), профессор кафедры споровых растений, организатор и руководитель бактериологической лаборатории Харьковского Императорского университета [2]. Первое в России и второе в мире самостоятельное бактериологическое учреждение — Одесская бактериологическая станция — построено в 1886 г. Ее директором был назначен выдающийся ученый, наш земляк, проф. Илья Ильич Мечников (1845–1916), а его помощником — Яков Юльевич Бардах (1857–1929). На станции изучаются и совершенствуются прививки против бешенства, большое внимание уделяется созданию вакцины против сибирской язвы. В 1890 г. Я. Ю. Бардах, независимо от Эмиля Беринга (Германия) и Эмиля Ру (Франция), создал противодифтерийную сыворотку и экспериментально доказал ее лечебные свойства. В стенах Одесской бактериологической станции родилась оригинальная школа отечественных микробиологов. С нею связана научная деятельность Даниила Кирилловича Заболотного и его учеников Льва Васильевича Грошневского и Михаила Николаевича Соловьева, которые стали не только видными учеными, но и основателями собственных научных школ (Киев, Харьков) [3].

Заразные болезни вплоть до начала XX ст. были самыми массовыми, их эпидемии — опустошительными. Эпидемии холеры, брюшного тифа, чумы, сыпного тифа, сибирской язвы чрезвычайно часто потрясали Украину, в том числе города Одессу, Киев, Харьков, причем они возникали почти ежегодно то в одном, то в другом регионе. Очень тяжелой была эпидемия чумы в Одессе (1812 г.) — заболело 3022,

умерло 2407 человек, а также эпидемия холеры в Киеве (1847 г.) — из 1680 заболевших умерло 960 человек. В «Высочайше утвержденном расписании болезней», принятом в 1862 г., предусматривалось 74 нозологические формы, среди них 20 инфекционных [3].

Долгие годы на медицинских факультетах университетов Европы и России знакомство студентов с инфекционными заболеваниями осуществлялось при изложении курса специальной патологии и/или терапии. Учитываемая распространенность инфекций, медицинские и экономические потери, наносимые ими, ученые-медики того времени, изучавшие закономерности инфекционной патологии, настаивали на введении дисциплины «инфекционные болезни» в программы обучения студентов.

Осуществление процесса преподавания инфекционных болезней тесно связано с развитием клинических учебных баз. Старейшей базой, на которой велось преподавание по медицине в Украине, является Львовский общегоспиталь (1783 г.). Сейчас это Львовская областная клиническая больница [3]. В 1894 г. в здании больницы по ул. Пекарской открыто новое инфекционное отделение на 40 коек, которое и стало клинической базой медицинского факультета Львовского университета. В 1939 г. на базе медицинского факультета Львовского университета был основан медицинский институт и организована кафедра инфекционных болезней, которую возглавил проф. В. Липинский, с 1934 г. он читал доцентский курс по инфекционным болезням.

Курсы и кафедры инфекционных болезней в системе высшего медицинского образования России и Украины:

*Курсы инфекционных болезней
(кафедры специальной патологии и/или терапии)*

Одесса	1873	проф. Игнатовский
Киев	1892	проф. Ф.Г. Яновский
Харьков	1893	доц. Н.И. Захаржевский
Львов	1894	Эмиль Мерчинский

Кафедры инфекционных болезней

Одесса	1921	проф. В.К. Стефанский
Харьков	1923	проф. З.Н. Несмелова
Киев	1925	проф. А.М. Зюков
Львов	1939	проф. В. Липинский

Кафедры детских инфекционных болезней

Харьков	1945	ст. научн. сотр. А.Д. Певзнер
Киев	1946	доц. А.В. Черкасов
Одесса	1952	доц. Н.Г. Гуркуш-Степина
Львов	1989	проф. А.И. Мостюк

В Одессе первыми медицинскими учреждениями были Военный лазарет и Морской карантин. Через три года после основания города, то есть в 1797 г., на территории Одесского морского порта были зарегистрированы больные чумой. В 1800 г. состоялось открытие Одесской больницы, которая до 1840 г. работала как общая и только в 1873 г. госпитализация стала проводиться с учетом профиля болезни. Первым заведующим инфекционным отделением был врач Игнатовский. С 1880 г. ординатором отделения работал Николай Николаевич Дитерикс, который, спасая ребенка, больного дифтерийным крупом, заразился и умер от дифтерии в возрасте 31 года. Он был одним из прототипов врача Дымова, описанного А.П. Чеховым в повести «Попрыгунья». В отделении установлена мраморная доска с именем Н.Н. Дитерикса и учреждена стипендия его имени. «Одесский вестник» того периода писал: «Если эта стипендия даст нам хоть одного такого врача, как Дитерикс, то она уже пропадет даром для общества» [3].

В Одесской больнице в разное время работали великий хирург Николай Иванович Пирогов (1810–1881), славный хирург Николай Васильевич Склифосовский (1836–1904), а также первый прозектор Одесской больницы Григорий Николаевич Минх (1835–1896) и его ученик и товарищ Осип Осипович Мочутковский (1845–1903), которые внесли весомый вклад в учение эпидемиологии и патогенеза паразитарных тифов. Известен научный подвиг Г.Н. Минха, который в 1874 г. ввел себе кровь больного возвратным тифом и заболел, а два года спустя он вместе с О.О. Мочутковским опытом самозаражения установил, что возбудитель сыпного тифа инкубируется в крови и передается кровососущими переносчиками. В бактериологической лаборатории этой больницы начал свои исследования Илья Ильич Мечников.

Кафедра инфекционных болезней в Одесском медицинском институте основана 14 июля 1921 г. Она стала одной из первых кафедр такого профиля в послереволюционной России и первой в Украине [4]. Ее возглавил доктор медицины Вячеслав Карлович Стефанский (1867–1949), выдающийся клиницист-инфекционист и микробиолог. В докторской диссертации ученого «Кислотоупорные бактерии. Заболевания кожи и лимфатических желез у крыс, сходные с проказой» приведена характеристика возбудителя этой болезни, которая классифицирована как открытие. Палочка получила название *Bacillus Stefanski*. Им же для лечения бубонной чумы именно в г. Одессе впервые в Украине и России была применена противочумная сыворотка. В.К. Стефанский значительный вклад внес в изучение клиники и лечения дифтерии, скарлатины и др.

Наряду с действующими в Одессе, Харькове и Львове университетах, «Наивысочайшим Указом» правительственного сената от 8 ноября 1833 г. был заложен Киевский университет. В составе Киевского университета медицинский факультет начал функционировать с 1841 г. Большая заслуга в формировании профессорско-преподавательского состава принадлежит Н.И. Пирогову, пригласившему воспитанников Дерптского университета того периода, когда он там работал [3].

В первой половине XIX ст. в Киеве было только две больницы — Военный госпиталь и Кирилловская. С 1844 г. ставился вопрос о строительстве больницы, которая бы взяла на себя функции координатора борьбы с инфекционными заболеваниями. 23 ноября 1875 г. состоялось освящение городской больницы им. Цесаревича Александра и начат прием больных на первые 65 больничных коек. В 1910 г. Александровская больница располагала 600 койками, из них 110 были инфекционными; главный врач уже тогда предлагал построить инфекционную больницу. Однако по настоящее время в Киеве нет самостоятельной инфекционной клиники. В 1892 г. Феофил Гаврилович Яновский (1860–1928) возглавил курс инфекционных болезней при кафедре факультетской терапии университета. Он назывался «Клиническая микроскопия и бактериология». Ф.Г. Яновский одним из первых в Украине начал целенаправленные исследования по бактериологической диагностике инфекционных болезней.

В 1921 г. был организован Киевский медицинский институт, а в 1925 г. выделена самостоятельная кафедра инфекционных болезней. С 1927 г. ею руководил приват-доцент кафедры факультетской терапии Анатолий Матвеевич Зюков (1886–1953), один из славной плеяды учеников Ф.Г. Яновского, научные труды которого посвящены выявлению инфекционной аллергии. 13 мая 1989 г. на должность заведующего кафедрой избрана профессор Жанна Ивановна Возианова.

С утратой Киево-Могилянской академией роли высшего учебного заведения центр научной и учебной работы переходит в Харьковский университет. Как и в других университетах Украины, в Харьковском обучение студентов инфекционной патологии проходило на курсах специальной патологии. В 1837 г. по ходатайству Совета профессоров университета при Харьковском госпитале были созданы клинические отделения, в том числе терапевтическое с палатами для инфекционных больных. Первые упоминания о преподавании специального теоретического курса эпидемических болезней относятся к 1893–1894 учебному году, когда приват-доцент Николай Игнатьевич Захар-

жевский начал читать его по одному часу в неделю. С 1895 г. приват-доцент Станислав Теодорович Барташевич возглавил специальный курс по инфекционным болезням с практическими занятиями по бактериологии [3].

В Харьковском медицинском институте кафедра специальной эпидемиологии с клиникой инфекционных болезней организована в 1923 году (через год после создания в Одессе и на 2 года раньше, чем в Киеве). В 30-х гг. XX ст. были созданы кафедры такого же профиля в городах Симферополе, Днепропетровске и Донецке, в 1940 г. — во Львове и позже в других медицинских вузах Украины. Кафедру возглавила проф. Зинаида Николаевна Несмелова. Клинической базой было инфекционное отделение Харьковского военного госпиталя № 4 (пл. Руднева, 14). В 1926 г. кафедра перебазировалась в 3-е инфекционное отделение 2-й советской больницы (в прошлом Николаевской). Больница имела хорошую клиническую и бактериологическую лаборатории, патологоанатомическое отделение, которое возглавлял Г.Л. Дерман. С переходом на новую базу расширился круг инфекционной патологии, что улучшило качество преподавания дисциплины и практическую подготовку студентов.

Важную роль в подготовке студентов по инфекционной патологии в Харьковском институте играла кафедра инфекционных болезней, руководимая проф. И.Р. Брауде (1932–1958). Лекции и клинические обходы Брауде были школой мастерства для студентов, работников кафедры и врачей отделений больницы. Под его руководством выполнено 14 кандидатских и одна докторская диссертации. Среди научных разработок кафедры были исследования, посвященные инфекционной патологии детского возраста: «Возвратный тиф у детей» (1946); «Сыпной тиф у детей» (1948) и др. Большое внимание уделялось кишечным инфекциям. В настоящее время кафедрой инфекционных болезней возглавляет проф. Владимир Николаевич Козько.

После Второй мировой войны детские инфекции были выделены в самостоятельную дисциплину, и студенты Украины стали изучать их на кафедрах детских инфекционных болезней. Одной из первых является кафедра детских инфекционных болезней Харьковского мединститута. В 1946 г. аналогичная кафедра открыта в Киевском медицинском институте, в 1952 г. — в Одесском и позже — в других институтах.

Корни изучения детских инфекций в Харьковском государственном медицинском институте уходят в 1931 г., когда на кафедре детских болезней (заведующий — проф. Н.М. Фришман) был организован такой курс, и начал его

читать канд. мед. наук Аркадий Петрович Браунштейн.

Кафедра была основана в 1945 г. (приказ ХМИ № 157 от 21.09.1945 г.) [3, 4]. С 1945 по 1964 г. нею руководил ст. научн. сотр. Александр Данилович Певзнер, который в 1921 г. окончил Харьковскую медицинскую академию и начал трудовую деятельность на родине, в г. Таганроге, сначала ординатором, вскоре главным врачом 9-й детской больницы. Переехав в Харьков (в 1930 г.), он возглавил 8-ю детскую инфекционную больницу, работал в должности ассистента клиники при кафедре «Детские болезни» 2-го Харьковского медицинского института и с 1940 г. читал лекции по курсу «Детские инфекции». А.Д. Певзнер обладал блестящими ораторскими способностями, пользовался заслуженным авторитетом среди студентов, коллег, широкой общественности. Клинической базой кафедры была 8-я детская инфекционная больница, где лечились больные преимущественно воздушно-капельными инфекциями. Больница состояла из трех помещений барачного типа. В годы войны в них размещались больные солдаты. В дальнейшем клиническими базами, кроме 8-й, были 21-я инфекционная и 5-я детские больницы с фондом коек для больных кишечными инфекциями, тифопаратифозными заболеваниями, гепатитами, полиомиелитом и др.

Научным направлением деятельности кафедры с момента ее основания было решение вопросов клиники, диагностики, патогенеза и лечения скарлатины, дифтерии, а с 1957 г. — острых желудочно-кишечных инфекций и гепатита. По проблемам выполнены две кандидатские диссертации. Вместе с проф. В.А. Белоусовым Александр Данилович подготовил учебник для фельдшерских и акушерских отделений медицинских училищ «Детские болезни», который выдержал четыре издания.

С 1965 по 1985 г. кафедру возглавляла проф. Зинаида Ивановна Капкова, выпускница Омского медицинского института, портрет которой сохраняется в фотогалерее студентов-отличников Омского медицинского института. В тот период работники кафедры продолжили изучение скарлатины, этиологической структуры острых желудочно-кишечных инфекций и включились в изучение проблемы вирусных гепатитов детского возраста. Была выполнена одна докторская и три кандидатские диссертации. Основные положения исследований внедрены в практику охраны здоровья детей. Изданы методические рекомендации «Обоснование и применение иммунозаместительной терапии при тяжелых формах сальмонеллеза в сочетании с ОРВИ у детей раннего возраста» (1983), «Использование нуклеаз в сочетании с иммуноглобулином при

лечении ОРВИ и пневмонии у детей» (1983), разработчики З.И. Капкова, С.В. Кузнецов.

Организация учебного процесса постоянно совершенствовалась. Преподавание предмета велось на 5-м и 6-м курсах. Учебным планом предусматривались тематические занятия, проблемы профилактики внутрибольничной инфекции и вопросы активной иммунизации против распространенных заболеваний, управляемых средствами иммунопрофилактики.

Проф. З.И. Капкова — соавтор монографии «Желудочно-кишечные заболевания у детей раннего возраста» (1984) и составитель пособия для средних медицинских работников «Медицинские манипуляции в детских лечебно-профилактических учреждениях» (1989).

При непосредственном участии проф. З.И. Капковой была проведена реорганизация детских инфекционных больниц. В результате объединения коечного фонда 8-й и 21-й детских больниц в 1980 г. создано уникальное лечебное учреждение — 8-я инфекционная детская больница, которой в 1993 г. надан статус областной детской инфекционной клинической больницы. Под руководством Зинаиды Ивановны планомерно шла подготовка детских инфекционистов через клиническую ординатуру и подбор научной молодежи через студенческий научный кружок.

Исключительно плодотворно молодой коллектив кафедры работает с 1985 по 2000 г. Основное внимание уделяется подготовке научно-педагогических кадров, оптимизации учебно-методической и воспитательной работы, модернизации лечебно-диагностического процесса и решению актуальных проблем медицинской науки и практики. Разрабатываются и внедряются новые методы диагностики, прогнозирования течения болезни, обоснования медицинской реабилитации больных и реконвалесцентов на основании изучения иммунологической реактивности организма детей, больных острыми кишечными инфекциями, вирусными гепатитами и респираторными заболеваниями.

Сотрудники впервые в клинической инфектологии сосредоточили внимание на проблеме медицинской паразитологии. Уточняются клинико-иммунологические особенности бактериальных, вирусных и ассоциативных (сочетанных) заболеваний детского возраста. С 1996 г. изучаются адаптационно-компенсаторные механизмы организма ребенка — иммунологическая реактивность и состояние кардиогемодинамики при вирусных гепатитах, моно- и микст-кишечных инфекциях. Разработаны и внедрены в практическое здравоохранение свыше 80 новых методов профилактики, диагностики, лечения,

прогнозирования течения и исходов болезни, позволившие снизить почти в 4 раза (1,20–0,33 %) больничную летальность в базовой клинике.

Наиболее значимые результаты научно-исследовательских работ и новации в учебном процессе защищены пятью авторскими свидетельствами на изобретения, четырьмя патентами Украины и тремя десятками рационализаторских предложений (разработчики — С.В. Кузнецов, А.Н. Татаркина, Е.А. Вашев, С.В. Валюх и др.). С 1985 по 2001 г. выполнены одна докторская, 8 кандидатских диссертаций и магистерская научно-квалификационная работа.

Важным этапом в работе ученых кафедры является участие в фондации Международной ассоциации паразитологов, членом президиума которой избран профессор Е.А. Вашев.

Основными видами педагогической деятельности были и остаются чтение лекций, практические занятия и методическое их обеспечение. При проведении практических занятий со студентами сохраняется традиционный (классический) принцип отечественной высшей школы и Харьковского медицинского университета — работа у постели больного. Ученые кафедры подготовили и опубликовали на украинском и русском языках «Методические указания к самостоятельной аудиторной и внеаудиторной работе студентов 5-го и 6-го курса», «Неотложная помощь при инфекционных токсикозах у детей» (1993), «Грипп и ОРВИ у детей» (1997), «Методические указания к практическим занятиям по курсу «Детские инфекции» для студентов педиатрического факультета» (2000); на украинском, русском и английском языках «Методические указания по клинико-диагностическому исследованию ребенка и составлению истории болезни по детским инфекциям» (2001) и др. Учебное пособие «Синдром крупы при ОРВИ и гриппе у детей» демонстрировалось на выставке-ярмарке «Освіта Харківщини» (1998) и было удостоено диплома выставки.

Заведующий кафедрой, преподаватели участвовали в составлении программ обучения интернов и студентов вузов Украины, среди них «Типовой учебный план и программа специализации (интернатуры) выпускников медицинских факультетов университетов по специальности «Детские инфекционные болезни», Киев, 1993; «Программа по детским инфекционным болезням для студентов высших медицинских учебных заведений III–IV уровней аккредитации», Киев, 1997, а также справочные пособия, монографии и учебные издания, в числе которых «Справочник по инфекционным болезням у детей», Киев, Здоров'я, 1990; «Вирусный

круп у детей», 1993, «Клиническая фармакология» в двух томах, Харьков, Основа, 1995.

Выполняя задания Министерства здравоохранения СССР, ученые кафедры оказывали лечебно-диагностическую помощь и принимали участие в подготовке национальных кадров Монголии (Е.А. Вашев, 1963–1966 гг.); Таджикистана (Н.Н. Закревский, 1987 г.; Т.С. Копейченко, 1988 г.). О высокой оценке их работы свидетельствуют почетные награды (Грамота Совета министров МНР, Почетная грамота МОЗ СССР и МОЗ Таджикистана).

В течение всего периода становления кафедры идет подбор и воспитание молодых научных кадров посредством участия в работе студенческого научного кружка. Лучшие приоритетные студенческие научные разработки участвовали в конкурсных смотрах и олимпиадах университета, вузов Украины и бывшего СССР (Москва, 1979; Рига, 1982; Ростов-на-Дону, 1989; Донецк, 1993), а их авторы удостоивались призов, премий, наград, благодарностей.

За годы становления и развития кафедры подготовлены: 2 докторские, 14 кандидатских диссертаций и одна магистерская работа. Ныне ученики кафедры работают не только в учебных, лечебно-профилактических учреждениях Украины, но и в странах ближнего и дальнего зарубежья.

В декабре 2000 г. заведующим кафедрой избран докт. мед. наук, доц. Сергей Владимирович Кузнецов, воспитанник ХГМУ, ученик Харьковской школы педиатров-инфекционистов (проф. З.И. Капкова, проф. Е.А. Вашев). Его перу принадлежит более 150 работ, он — автор трех свидетельств на изобретения и трех патентов Украины, соавтор пособия «Справочник по инфекционным болезням у детей», Киев, «Здоровье», 1990, и многих методических рекомендаций для студентов, интернов и врачей практического здравоохранения.

С.В. Кузнецов существенно улучшил материально-техническое состояние кафедры, создал компьютерный учебный класс, на лучших традициях университета продолжает совершенствовать учебно-методическую работу, развивает ранее избранное направление научных исследований, сохраняет тесную связь науки и практики, в чем его поддерживает и всячески помогает коллектив коллег-единомышленников.

Представленные сведения о вкладе ученых кафедры в развитие науки о детских инфекционных болезнях и методическое обеспечение учебного процесса имеют познавательное и воспитательное значение.

Наука об инфекционных болезнях, как и другие современные дисциплины, заняла прочные позиции в системе высшего медицинского

образования страны. Она прошла длительный путь становления и развития от отдельных циклов и курсов по инфекционной патологии до формирования самостоятельных кафедр инфекционных болезней. При общей кафедре педиатрии ХГМУ родилась новая наука — «Детские инфекции». Она развивалась параллельно с пе-

диатрией, инфекционными болезнями, другими фундаментальными и прикладными науками. Сформировавшаяся в период 1945–2000 гг. в ХГМУ школа педиатров-инфекционистов в полном объеме проводит учебно-воспитательную работу среди студентов и интернов, успешно готовит научно-педагогические кадры.

Список литературы

1. Сперанский Г.Н., Домбровская Ю.Ф., Жуковский М.А. Очерки истории отечественной педиатрии. Многотомное руководство по педиатрии, Т. X. М., 1965: 623–719.
2. Апатенко В.М. Школа ветеринарных инфекционистів — харківський пріоритет. Харків: ХЗВІ, 2000. 76 с.
3. Нариси з історії клінічної інфектології в Україні. За ред. М.А. Андрейчина. Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. 308 с.
4. Васhev Є.А. Історія кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківського державного медичного університету. ПАГ 1996; 4: 21–22.

ДИСЦИПЛІНА «ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ» В СИСТЕМІ ВИЩОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ УКРАЇНИ

Є.А. Васhev

Обговорюються особливості викладання заразних хвороб людини, становлення клінічних баз, організація кафедр інфекційних хвороб і дитячих інфекцій в Україні та ХДМУ.

Ключові слова: інфекційні хвороби, навчання студентів.

DISCIPLINE «INFECTIOUS DISEASES» IN SYSTEM OF HIGHER MEDICAL EDUCATION UKRAINE

Ye.A. Vashev

The features of teaching of human infectious diseases, foundation of clinical hospitals, organization of faculties of infectious illnesses and children's infections in Ukraine and KSMU are discussed.

Key words: infectious diseases, training of the students.

Поступила 07.02.03