

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

СИСТЕМА L-АРГИНИН/ОКСИД АЗОТА И ИММУНИТЕТ

Т.Н. Бондарь

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

Рассмотрены пути и источники эндогенного синтеза оксида азота, некоторые конкурирующие реакции в биосинтезе NO, молекулярные механизмы действия NO. Представлены данные о роли NO в регуляции иммунных реакций и механизмах реализации NO-зависимых эффектов в клетках иммунной системы.

Ключевые слова: *L-аргинин, оксид азота, NO-синтазы, воспаление, иммунитет.*

Известно, что аргинин оказывает положительное влияние на состояние иммунитета и обеспечивает адекватное заживление ран [1–3]. Он является «условно незаменимой аминокислотой», которая должна вводиться дополнительно при хирургических операциях или травмах [4, 5]. Для повышения иммунитета и предположительно предотвращения и/или уменьшения тяжести инфекции были разработаны коммерческие диеты [5, 6]. В 1987 г. была идентифицирована продукция оксида азота (NO) из аргинина в эндотелиальных клетках и макрофагах [7, 8]. В дальнейшем стало очевидно, что эффекты аргинина в отношении иммунитета в значительной степени опосредованы его превращением в NO. В настоящее время доказана ключевая роль NO в регуляции иммунных реакций и его участие практически на каждом этапе развития воспаления [9].

Оксид азота и синтазы оксида азота

В организме NO производится тремя изоформами NO-синтаз (NOS), двумя конститутивными – нейрональной (nNOS) и эндотелиальной (eNOS), а также индуцибельной (iNOS), индуцируемой в различных типах клеток при воздействии воспалительных стимулов [7, 10]. Изоферменты NOS являются диоксигеназами, использующими молекулярный кислород и NADPH для трансформации L-аргинина в L-цитруллин и NO. Все три изоформы имеют подобную молекулярную структуру и требуют присутствия тиолатсвязанного гема, NADPH, флавинадениндинуклеотида (ФАД), флавиномононуклеотида (ФМН), 5,6,7,8-тетрагидрибиоптерина и, возможно, глутатиона [10]. Нейрональная и эндотелиальная NOS активируются при связывании с кальмомодули-

ном и имеют сходную кинетику выделения NO [10]. NO, произведенный nNOS и eNOS, обеспечивают нейротрансдукцию в нитритергических нейронах, релаксацию кровеносных сосудов и гладкомышечных органов, торможение адгезии и агрегации циркулирующих клеток крови, регуляцию синтеза и секреции гормонов [7]. В отличие от конститутивных изоформ NOS, iNOS не требует повышения концентрации Ca^{2+} для инициации активности. Индукция iNOS в иммунных, эндотелиальных, гладкомышечных и других клетках может быть инициирована воспалительными цитокинами – интерфероном γ (ИФН- γ), фактором некроза опухолей α (ФНО- α) или интерлейкином-1 (ИЛ-1) [9, 10]. Однако наиболее признанным индуктором являются липополисахариды (ЛПС) или эндотоксины. Основной функцией NO, продуцируемого iNOS, является участие в иммунных процессах, включая антипатогенные реакции, неспецифическую цитотоксичность, противоопухолевую защиту, отторжение трансплантата и др. [11, 12].

Хотя изоферменты NOS являются продуктами разных генов и им приписывают разные функции, деление на индуцибельный и конститутивный синтез NO является условным, так как они образуют один продукт – молекулу NO, которая легко диффундирует через клеточные мембраны и не требует рецепторов для реализации своих эффектов. Баланс между физиологическими, регуляторными и/или цитотоксическими свойствами в значительной степени обусловлен локальной концентрацией NO, а также окислительным статусом тканей, в которых синтезируется и реализуется свои эффекты NO [11, 12].

Молекулярные механизмы действия NO

NO – высокореакционная молекула с коротким периодом жизни, которая сохраняет свою активность лишь несколько секунд, быстро инактивируется в оксидазной реакции с превращением в нитрит (NO_2^-) или нитрат (NO_3^-) [9, 13]. NO также легко вступает в реакцию с супероксидным анион-радикалом с образованием пероксинитрита, который опосредует цитотоксические эффекты NO, такие как повреждение ДНК, окисление ЛПНП, формирование изопростана, нитрирование тирозина, ингибирование аконитазы и митохондриального дыхания [11, 13].

В сосудистой гладкомышечной ткани NO оказывает свое действие через активацию растворимой гуанилатциклазы, связываясь с активным гемовым центром. Повышение внутриклеточного уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) обеспечивает вазодилатацию и другие физиологические регуляторные функции NO [7]. NO, синтезируемый иммунологически или химически активизированными макрофагами, уничтожает микроорганизмы и нитрозилирует макромолекулы. Хотя эффекты NO, произведенного конститутивными и индуцибельной изоформами NOS, кажутся принципиально отличными, полагают, что NO выполняет регуляторные и сигнал-трансдуцирующие функции преимущественно путем ковалентной модификации серы цистеина (Цис) белков с образованием S-нитрозотиолов (SNO) [14]. Положение Цис между аспарагином (кислота) и гистидином (основание) делает его доступным для S-нитрозилирования во многих белках (включая гемоглобин) [15]. S-нитрозилирование рассматривают как NO-связанную функцию, вовлеченную в пролиферацию, дифференциацию и апоптоз макрофагов, тимоцитов, лимфоцитов, эндотелиальных клеток и взаимодействие между иммунными и другими клетками [14, 15].

NO и ONOO^- , образующиеся при активации индуцибельного звена синтеза NO, могут взаимодействовать с многочисленными белками и ферментами, важными для выживания клеток и передачи сигналов. Они включают молекулы, вовлеченные в передачу цитокинового сигнала, такие как JAK- или STAT-белки, путь NF κ B/I κ B, а также MAPK, некоторые G-белки и факторы транскрипции [15, 16]. Именно нитрозилирование цистеина в этих белках может привести к их активации или инактивации. Один из лучше всего охарактеризованных механизмов, посредством которых NO стимулирует иммунный ответ, является S-нитрозилирование Цис-118 мономерного G-протеина Ras, который совершает цикл между неактивным гуанозиндифосфатсвязанным и активным гуанозинтрифосфатсвязанным состоянием,

стимулируя множество клеточных процессов, включая пролиферацию лимфоцитов и продукцию цитокинов [15–17].

Конститутивные и индуцируемые NOS в воспалении

При инфекционных заболеваниях NO может выполнять регуляторные и эффекторные функции, оказывая протекторный или ткане-повреждающий эффект на разных стадиях иммунного ответа [11, 12, 18]. В первые четыре часа после попадания возбудителя в организм включаются неспецифические механизмы врожденного иммунитета, в реализации которых принимают участие нейтрофилы, макрофаги, НК-клетки и система комплемента (ранний ответ) [19]. Бактерии поглощаются и разрушаются макрофагами и нейтрофилами, имеющими соответствующие рецепторы. Активация фагоцитов сопровождается выработкой ими провоспалительных цитокинов – ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12. В свою очередь, ФНО- α и ИЛ-12 стимулируют синтез ИФН- γ НК-клетками [18, 19]. ФНО- α и ИФН- γ являются индукторами iNOS в макрофагах и других иммунокомпетентных клетках, которые продуцируют NO, обеспечивающий киллинг внутриклеточных микробных патогенов [12, 18, 19]. Кроме того, в течение первых часов инфекции (например, вызванной внутриклеточным патогеном *Leishmania major*) локальная активация iNOS/NO не только способствует антимикробное действие, но также контролирует функцию НК-клеток и экспрессию ИФН- γ и/или трансформирующего фактора роста β (ТФР- β). NO опосредует стимуляцию цитотоксического эффекта НК-клеток и выделение ИФН- γ под действием ИЛ-12 [19].

В течение 4–96 часов после введения возбудителя развивается ранний ответ адаптивного иммунитета, который сопровождается распознаванием антигена, а затем рекрутированием и активацией эффекторных клеток. После 96 часов развивается поздний адаптивный ответ на инфекцию, сопровождающийся антигенспецифической пролиферацией Т- и В-лимфоцитов с дифференцировкой их в эффекторные клетки. В эту фазу происходит синтез антител (IgM, IgA), активация комплемента (классический путь), Т-клеточная активация макрофагов с помощью ИФН- γ [19]. Оказалось, что NO может не только опосредовать Т-лимфоцитозависимые эффекты, но и влиять на Т-клеточные механизмы регуляции активности макрофагов, изменяя баланс Th1-Th2 [12, 20]. Субпопуляция Th1 Т-клеток хелперов синтезирует воспалительные цитокины ИФН- γ и ИЛ-2, которые опосредуют цитотоксические функции в реакциях клеточного иммунитета, тогда как субпопуляция Th2 синтезирует ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10, которые, наряду

со стимуляцией пролиферации и созревания В-лимфоцитов, подавляют ИФН- γ -зависимую активацию макрофагов и продукцию ими NO [19]. То есть Th1-клетки защищают макроорганизм от инфекции посредством синтеза NO, а Th2-клетки – посредством индукции синтеза антител [1, 19, 20]. Повышение функциональной активности Th2 сопровождается угнетением активности Th1 лимфоцитов и ингибированием цитотоксической функции iNOS/NO. Вероятно, за счет реализации механизма обратной связи NO снижает пролиферацию Th1 и синтез ИЛ-2, увеличивая синтез ИЛ-4 Th2-клетками [12, 20]. Стимулированное NO повышение Th2-ответа и ингибирование Th1-ответа может усилить воспаление при аллергических состояниях и в то же время ингибировать воспалительный ответ на вирусные и бактериальные болезнетворные микроорганизмы [12].

NO и S-нитрозоглутатион (GSNO) играют важную роль в индукции апоптоза, связанного с негативной селекцией тимоцитов, экспрессирующих T-клеточные рецепторы с высокой афинностью к собственным пептидам (например, к главному комплексу гистосовместимости) [21]. NO непосредственно ингибирует IgE-опосредованную секреторную функцию тучных клеток, включая выделение ими гистамина [22].

Установлено, что NO может ингибировать экспрессию многочисленных провоспалительных цитокинов в лимфоцитах, эозинофилах, моноцитах и других клетках, включая ИЛ-1 β , ФНО- α , а также ИЛ-6, ИФН- γ [18]. Эти эффекты обусловлены S-нитрозилированием транскрипционных факторов, включая NF κ B/I κ B, JAK/STAT [23]. Все упомянутые факторы транскрипции и другие пути трансдукции сигнала (например, MAPK) являются важными для передачи сигнала в ответ на стимуляцию цитокинами и хемокинами [24]. Путем нитрозилирования фактора транскрипции Sp1, влияющего на его ДНК-связывающие свойства, NO может вызвать эффекты даже в отсутствие изменений в цитокиновом профиле [23].

Доступность аргинина как фактор регуляции синтеза NO

Аргинин – единственный аминокислотный субстрат для продукции NO всеми формами NOS, доступность которого является потенциальным механизмом контроля образования NO, поскольку большинство типов клеток к биосинтезу аргинина не способны и нуждаются в его поступлении извне [1, 4, 25]. Обычно основное количество аргинина расходуется на синтез креатина и белка [6, 25]. Значительная часть аргинина используется для биосинтеза NO. Кроме того, аргинин может расщепляться аргиназой 1, ферментом, кото-

рый метаболизирует аргинин до орнитина и мочевины [25–27]. Орнитин – предшественник различных продуктов, включая полимины и пролин, что определяет его важную роль в клеточной пролиферации и заживлении ран [3, 4]. Если iNOS индуцируется классическими провоспалительными цитокинами (ИЛ-1, ФНО- α , ИФН- γ и ИЛ-2), то гуморальные противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 и ТФР- β) индуцируют экспрессию аргиназы 1, а эндотоксин индуцирует и iNOS, и аргиназу 1 [1, 26]. При индукции iNOS оказывает регулирующее влияние на аргиназную активность через продукцию гидрокси-L-аргинина, промежуточного продукта в генерации NO. Аргиназа 1, в свою очередь, может регулировать синтез NO через истощение доступности аргинина [27].

Экспрессия аргиназы 1, способная эффективно исчерпывать аргинин из окружающей среды и подавлять аргининзависимые функции, обнаружена в миелоидных клетках, которые были названы миелоидными супрессорными клетками (МСК) [28, 29]. В отсутствие иммунной стимуляции миелоидные клетки не экспрессируют ни iNOS, ни аргиназу 1 [30]. Только после стимуляции, которая значительно увеличивает экспрессию высокоаффинных транспортеров катионных аминокислот и, следовательно, транспорт аргинина в миелоидную клетку, потребление аргинина МСК резко возрастает [31]. Миелоидные клетки, экспрессирующие аргиназу, обнаружены при раке, аутоиммунных заболеваниях, определенных инфекциях, при конфликте «трансплантат против хозяина» [1, 28, 32–34]. При стимуляции определенными цитокинами и/или факторами роста МСК могут дифференцироваться в макрофаги, дендритные клетки или даже гранулоциты [34].

Значимость МСК-зависимого истощения аргинина для регуляции иммунных функций подтверждается данными о выраженном тропизме МСК к Т-лимфоцитам и тесном взаимодействии этих двух типов клеток [28, 32]. Известно, что Т-лимфоцитам требуется присутствие аргинина для многих ключевых биологических процессов, включая пролиферацию, экспрессию рецепторного комплекса Т-клеток, ξ -цепей пептидов и развитие памяти [28]. На моделях рака и травмы продемонстрировано, что МСК ингибируют Т-клеточную пролиферацию, экспрессию ξ -цепи и продукцию ИЛ-2 [33, 34]. In vivo у пациентов с травмами или раком отмечаются Т-клеточные расстройства, включая уменьшенную пролиферацию и потерю характеристик ξ -цепи, характерные для дефицита аргинина [1, 28, 34]. Нарушенные Т-лимфоцитарные функции, обусловленные активностью МСК, восстанавливаются

при восполнении аргинина или блокаде аргиназы [32]. Таким образом, через истощение аргинина клетки, экспрессирующие аргиназу 1, могут выполнять уникальную роль, регулируя по крайней мере два важных биологических процесса: продукцию NO и Т-лимфоцитарную функцию [1, 34]. В то же время патологическая продукция аргиназы 1 в МСК может вызвать такое снижение доступности аргинина, которое ставит под угрозу Т-лимфоцитарную функцию и продукцию NO, что ведет к увеличенной восприимчивости к инфекции [1].

Таким образом, определить роль NO в иммунной регуляции чрезвычайно сложно, главным образом вследствие того, что NO производится многочисленными клетками, участвующими на всех стадиях воспаления. Растущее число заболеваний, предположительно связанных с дефицитом аргинина, включая определенные опухоли, туберкулез и состояния после хирургической операции или травмы, предоставляет широкое поле для исследования возможностей использования аргинина для коррекции иммунитета.

Литература

1. Popovic P.J., Zeh H.J., Ochoa J.B. Arginine and Immunity. *J. Nutr.* 2007; 137: 1S–1686S.
2. Tong B.C., Barbul A. Cellular and physiological effects of arginine. *Mini Rev. Med. Chem.* 2004; 4: 823–832.
3. Naderpour M., Rad J.S., Ayat E. et al. Dietary L-arginine and cutaneous wound healing. *Ital. J. Anat. Embryol.* 2008; 113 (3): 135–142.
4. Morris S.M. Jr. Arginine: beyond protein. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83: 508–512.
5. Grimble R.F. Immunonutrition. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2005; 21: 216–222.
6. Ochoa J.B., Makarenkova V., Bansal V. A rational use of immune enhancing diets: when should we use dietary arginine supplementation? *Nutr. Clin. Pract.* 2004; 19: 216–225.
7. Ignarro L.J. Nitric oxide as a unique signaling molecule in the vascular system: a historical overview. *J. Physiol. Pharmacol.* 2002; 53: 503–514.
8. Hibbs J.B. Jr., Taintor R.R., Vavrin Z., Rachlin E.M. Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophage effector molecule. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988; 157: 87–94.
9. Peranzoni E., Marigo I., Dolcetti L. et al. Role of arginine metabolism in immunity and immunopathology. *Immunobiology* 2007; 212 (9–10): 795–812.
10. Michel T., Feron O. Nitric oxide synthases: which, where, how, and why? *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 2146–52.
11. Korhonen R., Lahti A., Kankaanranta H., Moilanen E. Nitric oxide production and signaling in inflammation. *Curr. Drug. Targets Inflamm. Allergy* 2005; 4 (4): 471–479.
12. Mannick J.B. Immunoregulatory and antimicrobial effects of nitrogen oxides. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 161–165.
13. Salvemini D., Ischiropoulos H., Cuzzocrea S. Roles of nitric oxide and superoxide in inflammation. *Methods Mol. Biol.* 2003; 225: 291–303.
14. Shaojin Duan, Chang Chen. S-nitrosylation/denitrosylation and apoptosis of immune cells. *Cel. Mol. Immunol.* 2007; 4 (5): 353–358.
15. Derakhshan B., Hao G., Gross S.S. Balancing reactivity against selectivity: the evolution of protein S-nitrosylation as an effector of cell signaling by nitric oxide. *Cardiovasc. Res.* 2007; 75 (2): 210–219.
16. Hancock J.T. The role of redox in signal transduction. *Methods Mol. Biol.* 2008; 476: 1–9.
17. Heo J., Campbell S.L. Mechanism of p21Ras S-nitrosylation and kinetics of nitric oxide-mediated guanine nucleotide exchange. *Biochemistry* 2004; 43: 2314–22.
18. Bogdan C. Nitric oxide and the immune response. *Nat. Immunol.* 2001; 2: 907–916.
19. Сенишвили П.И., Шубич М.Г., Карпюк В.Б. Оксид азота при астме и различных формах иммунопатологии. *Астма* 2001; 2, 2: 5–14.
20. Taylor-Robinson A.W., Liew F.Y., Severn A. et al. Regulation of the immune response by nitric oxide differentially produced by Th1 and Th2 cells. *Eur. J. Immunol.* 1994; 24: 980–984.
21. DeRyckere D., Mann D.L., DeGregori J. Characterization of transcriptional regulation during negative selection in vivo. *J. Immunol.* 2003; 171: 802–811.
22. Eastmond N.C., Banks E.M., Coleman J.W. Nitric oxide inhibits IgE-mediated degranulation of mast cells and is the principal intermediate in IFN-gamma-induced suppression of exocytosis. *J. Immunol.* 1997; 159: 1444–50.
23. Oszajca K., Szemraj J., Bartkowiak J. Regulation of gene expression by nitric oxide. *Postepy Biochem.* 2007; 53 (3): 254–262.
24. Wong M.M., Fish E.N. Chemokines: attractive mediators of the immune response. *Semin. Immunol.* 2003; 15: 5–14.
25. Дмитренко Н.П., Кишко Т.О., Шандренко Г.С. Аргинин: биологическое действие, влияние на синтез оксида азота. *Укр. хіміотерапевт. журн.* 2008; 1–2 (22): 137–140.
26. Chatterjee S., Premachandran S., Bagewadikar R.S. et al. Arginine metabolic pathways determine its therapeutic benefit in experimental heatstroke: role of Th1/Th2 cytokine balance. *Nitric Oxide* 2006; 15: 408–416.
27. Morris S.M. Jr. Enzymes of arginine metabolism. *J. Nutr.* 2004; 134 (10): S2743–47.
28. Makarenkova V.P., Bansal V., Matta B.M. et al. CD11b1/Gr-11 myeloid suppressor cells cause T cell dysfunction after traumatic stress. *J. Immunol.* 2006; 176: 2085–94.

29. Bronte V., Serafini P., Mazzone A. *et al.* L-arginine metabolism in myeloid cells controls T-lymphocyte functions. *Trends Immunol.* 2003; 24: 302–306.
30. Bernard A.C., Mistry S.K., Morris S.M. Jr. *et al.* Alterations in arginine metabolic enzymes in trauma. *Shock* 2001; 15: 215–219.
31. Yeramian A., Martin L., Serrat N. *et al.* Arginine transport via cationic amino acid transporter 2 plays a critical regulatory role in classical or alternative activation of macrophages. *J. Immunol.* 2006; 176: 5918–24.
32. Mazzone A., Bronte V., Visintin A. *et al.* Myeloid suppressor lines inhibit T cell responses by an NO-dependent mechanism. *J. Immunol.* 2002; 168: 689–695.
33. Ochoa J.B., Bernard A.C., O'Brien W.E. *et al.* Arginase I expression and activity in human mononuclear cells after injury. *Ann. Surg.* 2001; 233: 393–399.
34. Serafini P., Borrello I., Bronte V. Myeloid suppressor cells in cancer: recruitment, phenotype, properties, and mechanisms of immune suppression. *Semin. Cancer Biol.* 2006; 16: 53–65.

СИСТЕМА L-АРГІНІН/ОКСИД АЗОТУ ТА ІМУНІТЕТ

Т.М. Бондар

Розглянуто шляхи та джерела ендogenous синтезу оксиду азоту, деякі конкуруючі реакції в біосинтезі NO, молекулярні механізми дії NO. Наведені дані щодо ролі NO в регуляції імунних реакцій та механізмів реалізації NO-залежних ефектів у клітинах імунної системи.

Ключові слова: L-аргінін, оксид азоту, NO-синтази, запалення, імунітет.

L-ARGININ/NITRIC OXIDE SYSTEM AND IMMUNITY

T.N. Bondar

The paths and sources of nitric oxide synthesis, some concurrent reactions in NO biosynthesis, molecular mechanisms of NO action are surveyed. Data about NO role in regulation of immune responses and mechanisms of NO-dependent effects realization in cells of immune system are presented.

Key words: L-arginin, nitric oxide, NO-synthases, inflammation, immunity.

Поступила 16.03.09

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТКАНЕЙ ПЕРИБРОНХИАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ И СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Н.А. Клименко, Е.А. Павлова, И.В. Сорокина

Харьковский национальный медицинский университет

Установлено, что при ХСН по сравнению с ОСН в ткани перибронхиальных лимфатических узлов увеличена популяция макрофагов (CD56), выражен дефицит как Т-, так и В-лимфоцитов, а также клеток-продуцентов иммуноглобулинов и интерлейкинов. В ткани селезенки наблюдаются признаки цианотической индурации, дальнейшее увеличение популяции CD56 и количества плазмобластов-продуцентов IgG, IgM, а также клеток-продуцентов IL-1, IL-6.

Ключевые слова: перибронхиальные лимфатические узлы, селезенка, иммунокомпетентные клетки.

Хроническая сердечная недостаточность, как известно, сопровождается нарушением микроциркуляции, в том числе и в малом круге, воспалительным повреждением тканей и нарушениями как клеточного, так и гуморального, общего и местного иммунитета [1–10]. Ранее [11, 12] нами были показаны изменения местного иммунного ответа в ткани легких при острой и хронической сердечной недостаточности (ОСН и ХСН), однако представляет интерес исследование изменений во всей иммунной системе, в том числе и в периферических иммунных органах. К последним относятся лимфатические узлы и селезенка, где происходит размножение лимфоцитов, поступающих затем в органы и ткани для поиска чужеродных агентов [13–17]. Состав структурных компонентов Т- и В-зон периферических лимфоидных органов, данные о содержании функционально активных клеток паренхимы селезенки и перибронхиальных лимфатических узлов при патологии сердечно-сосудистой системы отрывочны и не систематизированы [18–20].

Целью настоящего исследования явилось изучение морфологических и иммуногистохимических изменений лимфатических узлов и селезенки при ХСН и сравнение их с таковыми при ОСН (контроль).

Материал и методы. Исследованы лимфатические узлы и селезенка в 18 аутопсийных наблюдениях (судебно-медицинский материал) у лиц зрелого и пожилого возраста (35–65 лет). Причиной смерти в 9 случаях была ХСН и еще в 9 – внезапная коронарная смерть (ОСН). Во всех наблюдениях были исключены воспалительные заболевания.

Методы исследования тканей лимфатических узлов и селезенки описаны в работе [11].

Полученные данные обработаны методами вариационной статистики.

Результаты. Лимфатические узлы в группе умерших от ХСН были покрыты соединительнотканной капсулой, часто утолщенной, местами в капсуле отмечались скопления жировых клеток. От внутренней поверхности капсулы в глубь паренхимы лимфатического узла отходили, как правило, утолщенные по сравнению с контрольными соединительнотканнные трабекулы.

Гистологическая структура лимфатических узлов при ХСН была неоднородной и значительно отличалась от таковой при ОСН. Практически во всех наблюдениях были выражены склеротические изменения не только в капсуле, но и в мозговом веществе. Кроме соединительной ткани, со стороны капсулы в паренхиму узла прорастала жировая ткань. Как следствие, лимфоидный компонент узла был атрофирован. В 50 % наблюдений (группа ХСН) выявлялось клеточное опустошение лимфоидного компонента, как коры, так и паракортикальной зоны. Фолликулы в коре были немногочисленны и изредка имели светлые центры.

Практически во всех случаях в мозговом веществе и частично в паракортикальном, как и в контроле, отмечалось обилие макрофагов, нагруженных темно-коричневым пигментом (пылью). Этот же пигмент лежал между клеточными элементами мозгового вещества, по видимому, в результате разрушения макрофагов он высвобождался и накапливался в паренхиме узла. Вокруг скоплений пигмента отмечалось разрастание соединительной ткани. В некоторых наблюдениях указанный пигмент локализовался в отдельных фолликулах, а также образовывал «дорожки» от фолликула в моз-

говое вещество, кроме того, обилие пигмента отмечалось в субкапсулярных отделах, а также очагово в краевом синусе (рис. 1 и 2).

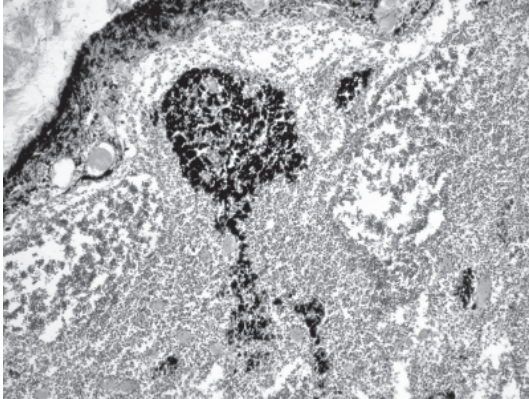


Рис. 1. Макрофаги с фагоцитированной пылью в фолликуле лимфатического узла и макрофаги, формирующие «дорожки» от фолликула лимфатического узла в мозговое вещество на фоне лимфоидного опустошения при ХСН. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

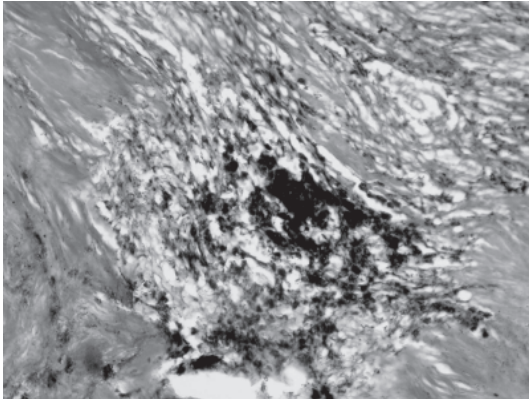


Рис. 2. Выраженный склероз в лимфатическом узле при ОСН. Обилие макрофагов с фагоцитированной пылью. Атрофия лимфоидного компонента. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Иммуногистохимическое исследование показало, что среди лимфоцитов коры преобладали В-лимфоциты, экспрессирующие рецепторы к CD22, там же встречались клетки-продуценты IgM и IgG, реже IgA. По периферии фолликулов и в диффузном корковом плато выявлялись Т-лимфоциты – CD3, CD8, CD4 (рис. 3).

В паракортикальной зоне преимущественно локализовались Т-лимфоциты CD3, CD8 и CD4. Вокруг посткапиллярных венул и на границе паракортикальной зоны и мозгового вещества встречались В-лимфоциты CD22, а также макрофаги, в цитоплазме которых содержался темно-коричневый и черный пигмент. В мягкотных тяжах, так же как и в группе контроля, локализовались преимущественно макрофаги, часть из них экспрессировала рецепторы к CD56, другие не экспрессировали

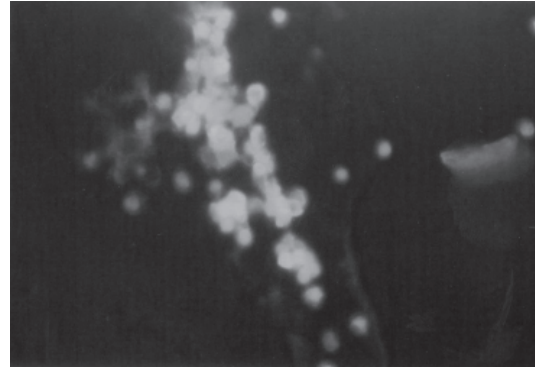


Рис. 3. Немногочисленные CD8-лимфоциты в лимфатическом узле при ХСН. Непрямой метод Кунса с МКА к CD8, $\times 400$

ли эти рецепторы. Отмечались также В- и Т-лимфоциты, плазмобласты и плазмоциты.

Результаты иммуногистохимических исследований при ХСН практически не отличались от описанных ранее при ОСН [1]: была увеличена популяция макрофагов, уменьшен относительный объем Т- и В-лимфоцитов, равно как и клеток-продуцентов интерлейкинов и иммуноглобулинов. Среди Т-клеточной популяции сохранялся дефицит супрессоров. Как результат, увеличивался по сравнению с контролем показатель иммунорегуляторного индекса. Результаты количественной оценки основных клонов иммунных клеток приведены в табл. 1.

При ХСН в перибронхиальных лимфатических узлах выраженные склеротические изменения сочетались с атрофией лимфоидного компонента. В 50 % наблюдений отмечалось выраженное опустошение лимфоидного компонента, склероз, который, по-видимому, связан как с хронической гипоксией, имеющей место в организме вследствие нарастающей СН (в пользу этого механизма, в частности, свидетельствует более выраженный склероз при ХСН по сравнению с ОСН), так и с разрастанием соединительной ткани вокруг зон скопления пыли, высвобождающейся в результате гибели макрофагов. Обилие макрофагов подтверждалось иммуногистохимически, когда выявлялось большое количество клеток, экспрессирующих рецепторы к CD56. Таким образом, при ХСН отмечался дефицит как Т-, так и В-популяции, а также клеток-продуцентов иммуноглобулинов и интерлейкинов. Среди Т-лимфоцитов выявлялся выраженный дефицит супрессоров, вследствие чего еще больше повышался иммунорегуляторный индекс.

Исследование показало что при ХСН гистологическая структура, морфологические и иммуногистохимические характеристики селезенки существенно не изменялись, более того, были сходны с таковыми при ОСН. Так же, как и в контрольной группе, при ХСН в органе

Таблица 1. Иммуногистохимические показатели в препаратах перибронхиальных лимфатических узлов ($n=9$), ($M \pm m$) %

Показатель	Группы		
	контроль	ОСН	ХСН
Клетки, экспрессирующие рецепторы			
CD3	47,0±3,5	45,0±2,4	45,5±3,2
CD4	70,0±7,0	65,0±3,0	66,0±3,6
CD8	28,0±2,0	22,0±1,2	21,0±1,8
CD22	33,0±2,0	14,0±1,4 [#]	31,0±2,0 [#]
CD56	9,0±0,6	30,0±1,8 [^]	16,0±1,0 [#]
CD4/CD8	2,5±0,3	2,95±0,40	3,14±0,60
Продуцирующие клетки			
IL-1	1,8±0,2	0,90±0,01 [#]	0,60±0,05*
IL-6	1,4±0,3	0,50±0,02 [^]	0,40±0,01
IgM	4,0±0,2	2,0±0,1 [#]	2,4±0,2
IgA	0,60±0,07	0,30±0,02	0,20±0,01*
IgG	5,0±0,5	3,0±0,3*	3,5±0,5

Примечание. * $p < 0,05$, # $p < 0,01$, ^ $p < 0,001$.

были выражены склеротические изменения. Это проявлялось утолщенными и ярко фуксинофильными при окраске по ван Гизон трабекулами, отходящими от капсулы в глубь паренхимы органа, а также периваскулярными разрастаниями соединительной ткани, равно как и склерозом сосудистых стенок (рис. 4).

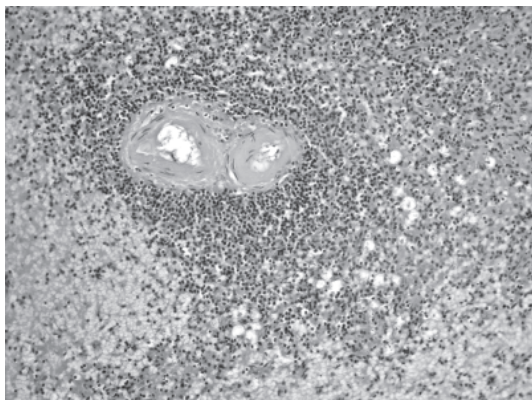


Рис. 4. Склеротические изменения в стенках сосудов в селезенке при ХСН. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Кроме того, отмечают так называемые фиброзные тельца Ганди-Гамны с отложениями в них гемосидерина и солей извести. Разделение на белую и красную пульпу сохранялось (рис. 5). Относительный объем белой пульпы составлял $(37,0 \pm 2,0)$ %, красной – $(46,0 \pm 3,0)$ %, что было несколько меньше, чем при ОСН, тогда как объем стромально-сосудистого компонента достоверно превышал контрольный показатель и имел тенденцию к

повышению по сравнению с таковым при ОСН – $(17,0 \pm 2,1)$ %.

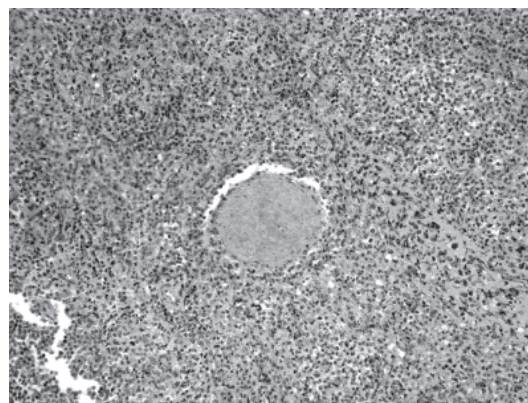


Рис. 5. Фиброзные тельца Ганди-Гамны в селезенке при ХСН. Окраска по ван Гизон, $\times 200$

Анализ плотности клеточных элементов в различных зонах фолликула свидетельствовал о том, что плотность расположения клеток как в Т-, так и в В-зонах была сходна с таковой при ОСН (табл. 2).

При ХСН выявлялась четкая зональность в фолликулах, как и в группе контроля. В периваскулярных зонах локализовались преимущественно CD3, CD4, CD8, встречались CD22, а также CD56. Часто в фолликулах выявлялась картина «звездного неба». В мантийных зонах преобладали В-лимфоциты (CD22), а также отмечались клетки-продуценты IgM и IgG, макрофаги и немногочисленные Т-лимфоциты. Фолликулы со светлыми центрами были единичными. В светлых центрах отме-

Таблица 2. Морфометрическая характеристика селезенки ($n=9$), ($M \pm m$) %

Показатель	Группы		
	контроль	ОСН	ХСН
Плотность лимфоцитов в 1 мм ² площади фолликула			
Т-зона	10123,0±156,0	11486,0±168,0	11521,0±174,0
мантйная зона	8234,0±120,0	8264,0±134,0	8345,0±154,0
Относительный объем, %			
белая пульпа	39,0±2,3	40,0±3,5	37,0±2,0
красная пульпа	54,0±4,4	49,0±4,0	46,0±3,0
строма и сосуды	7,0±0,7	11,0±1,0	17,0±2,1 [#]

Примечание. [#] $p < 0,01$.

чались все изученные клоны иммунных клеток – Т (CD3)- и В-лимфоциты (CD22), плазмобласты (IgM, IgG), макрофаги (CD56), а также клетки-продуценты IL-1 и IL-6 (рис. 6).

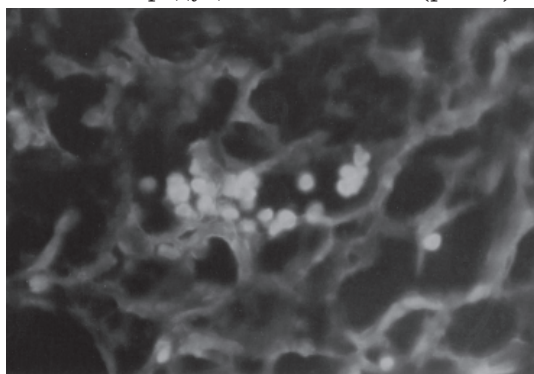


Рис. 6. Скопление IgG-продуцентов в светлом центре фолликула селезенки при ХСН. Непрямой метод Кунса с МКА к IgG, $\times 400$

В центральных артериях фолликулов, как и в артериях, расположенных в красной пульпе, при ХСН сужался просвет сосудов, местами вплоть до полной облитерации вследствие склероза и гиалиноза сосудистых стенок. В относительно неизмененных артериях эндотелиальные базальные мембраны были умеренно и ярко ШИК-позитивны. В цитоплазме и ядре эндотелиоцитов имелись признаки дистрофических и некробиотических изменений. Очагово отмечалась пролиферация эндотелиальной выстилки.

Как и в группе контроля, при ХСН красная пульпа селезенки выглядела более полнокровной и густоклеточной. Среди клеточных элементов красной пульпы были отмечены все названные клетки – CD3, CD4, CD8, CD56, CD22, а также клетки-продуценты IgM, IgG, изредка IgA. Относительные объемы этих клеток приведены в табл. 3.

Таблица 3. Иммуногистохимические показатели в препаратах селезенки ($n=9$), ($M \pm m$) %

Показатель	Группы		
	контроль	ОСН	ХСН
Клетки, экспрессирующие рецепторы			
CD3	33,0±2,4	38,0±2,7	37,0±3,1
CD4	72,0±6,0	71,0±5,0	72,0±6,3
CD8	22,0±2,1	26,0±2,8	26,0±2,0
CD22	56,0±5,0	52,0±4,5	53,0±6,2
CD56	9,0±0,8	9,4±0,6	9,6±0,9
CD4/CD8	3,4±0,2	2,73±0,50	2,76±0,80
Продуцирующие клетки			
IL-1	1,7±0,2	1,4±0,1	1,6±0,2
IL-6	1,3±0,1	1,8±0,2	1,9±0,3
IgM	1,7±0,4	2,1±0,6	2,2±0,5
IgA	0,10±0,01	0,10±0,03	0,10±0,02
IgG	2,2±0,1	2,7±0,2	2,8±0,2

Как следует из данных табл. 3, относительные объемы CD3, CD4, CD8 и CD22 практически не отличаются от таковых в группе ОСН. Несколько увеличилась популяция CD56 и количество плазмобластов-продуцентов IgG, IgM, а также клеток-продуцентов IL-1, IL-6.

Указанные морфологические изменения в виде полнокрывия красной пульпы на фоне выраженных склеротических изменений как со стороны интерстициальной ткани, так и со стороны сосудов органа характерны для так называемой цианотической индукции селезенки, развивающейся вследствие гипоксии, обусловленной хроническим венозным застоем, развивающимся, как известно, при ХСН. Изменения со стороны иммунного профиля клеточной популяции, возможно, являются отражением реакции иммунной системы на гипоксию и венозное полнокрывие.

Дальнейшие исследования следует продолжить в направлении изучения морфофункциональных особенностей ткани лимфатических узлов и селезенки при пневмонии, развившейся на фоне ХСН.

Литература

1. Барна О.М. Маркери запалення в стратифікації ризику серцево-судинних захворювань. Ліки України 2007; 115–116: 6–11.
2. Tracy R.P. Inflammation in cardiovascular diseases. Circulation 1998; 97: 2000–2.
3. Zouridakis E., Avanzas P. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. Circulation 2004; 110: 1747–53.
4. Rauchhaus M., Doehner W., Francis D.P. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. Circulation 2000; 102: 3060–67.
5. Pearson T.A., Mensach G.A., Alexander R.V. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and American Heart Association. Circulation 2003; 107: 499–551.
6. Danesh J., Whincup P., Walker M. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated metaanalyses. Brit. Med. J. 2000; 321: 199–204.
7. Martins T.B., Anderson J.L., Muhlestein J.B. Risk factor analysis of plasma cytokines in patients with coronary artery disease by a multiplexed fluorescent immunoassay. Am. J. Clin. Pathol. 2006; 125: 906–913.
8. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина, 1991. 272 с.
9. Труфакин В.А., Робинсон М.Ф. Иммуноморфология вчера, сегодня, завтра. Вестн. РАМН 1996; 6: 38–43.
10. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 1995. 224 с.
11. Клименко Н.А., Павлова Е.А., Сорокина И.В. Морфофункциональные особенности ткани легкого при острой сердечной недостаточности. Эксперим. и клин. медицина 2008; 2: 23–27.
12. Клименко Н.А., Павлова Е.А., Сорокина И.В. Морфофункциональные особенности ткани легкого при гипостатической пневмонии, возникшей на фоне хронической сердечной недостаточности. Эксперим. и клин. медицина 2009; 1: 5–9.
13. Клименко Н.А., Павлова Е.А., Сорокина И.В. Морфофункциональные особенности тканей перибронхиальных лимфатических узлов и селезенки при острой сердечной недостаточности. Эксперим. и клин. медицина 2009; 2: 4–9.
14. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. М.: Джингар, 2000. 184 с.
15. Сапин М.Р. Лимфатическая система и ее роль в иммунных процессах. Морфология 2007; 131, 1: 18–22.
16. Dominguez-Gerpe L., Rey-Mendez M. Alterations induced by chronic stress in lymphocytes subsets of blood and primary and secondary immune organs of mice. BMC Immunol. 2001; 2, 1: 7–10.
17. Бородин Ю.И., Сапин М.Р., Этинген Л.Е. Общая анатомия лимфатической системы. Новосибирск: Наука, 1990. 241 с.
18. Пигаревский П.В. Сравнительная характеристика содержания иммуноглобулинсинтезирующих клеток и иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов в лимфатических узлах и селезенке человека. Морфология 1998; 114, 6: 47–49.

Выводы

1. При ХСН в ткани перибронхиальных лимфатических узлов наблюдаются более выраженные, чем при ОСН, признаки склеротических процессов, сочетающихся с атрофией и клеточным опустошением лимфоидного компонента.

2. В ткани перибронхиальных лимфатических узлов выявлено также большое количество клеток, эспрессирующих рецепторы к CD56, усугубление дефицита как Т-, так и В-лимфоцитов, а также клеток-продуцентов иммуноглобулинов и интерлейкинов.

3. В ткани селезенки при ХСН выражены признаки цианотической индукции, развивающейся вследствие хронической гипоксии, обусловленной хроническим венозным застоем.

4. Иммунный профиль клеточной популяции в ткани селезенки при ХСН характеризуется дальнейшим увеличением популяции CD56 и количества плазмобластов-продуцентов IgG, IgM, а также клеток-продуцентов IL-1, IL-6.

19. Варенков Ю.Е., Шишло В.К., Антропова Ю.Г. Современные данные о структурно-функциональной организации лимфатического узла. Морфология 1995; 108, 3: 84–90.

20. Krieken J.M., Velde A. Normal histology of the human spleen. Am. J. Surg. Path. 1988; 12: 777–785.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ТКАНИН ПЕРИБРОНХІАЛЬНИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ І СЕЛЕЗІНКИ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

М.О. Клименко, О.О. Павлова, І.В. Сорокіна

Встановлено, що за умови ХСН у порівнянні з ГСН у тканині перибронхіальних лімфатичних вузлів збільшена популяція макрофагів (CD56), спостерігається дефіцит як Т-, так і В-лимфоцитів, а також клітин-продуцентів імуноглобулінів та інтерлейкінів. У тканині селезінки виражені ознаки ціанотичної індурації, подальше збільшення популяції CD56 і кількості плазмобластів-продуцентів IgG, IgM, а також клітин-продуцентів IL-1, IL-6.

Ключові слова: перибронхіальні лімфатичні вузли, селезінка, імунокомпетентні клітини.

MORPHOFUNCTIONAL PARTICULARITIES OF PERIBRONCHIAL LYMPH NODES AND SPLEEN TISSUE DURING CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY

N.A. Klimenko, Ye.A. Pavlova, I.V. Sorokina

It is established that in tissue of peribronchial lymphatic nodes there is an increase of macrophage population (CD56). There is also expressed deficit of both T- and B-lymphocytes, as well as cells-producers of immunoglobulins and interleukins. The cyanotic induration of spleen tissue and increased macrophage population, immunoglobulin-producers (IgG, IgM) and cells-producers of IL-1, IL-6 numbers where also observed.

Key words: peribronchial lymphatic nodes, spleen tissue, immunocompetent cells.

Поступила 31.07.08

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОКСИИ НА ЭМБРИОГЕНЕЗ ЗОНЫ ГЛИАЛЬНОГО ПАРАВЕНТРИКУЛЯРНОГО МАТРИКСА

Е.В. Кихтенко

Харьковский национальный медицинский университет

Комплексное морфологическое исследование, проведенное на кусочках головного мозга плодов и новорожденных, взятых в зоне расположения глиального герминативного паравентрикулярного матрикса, позволило установить, что хроническая внутриутробная гипоксия плода приводит к нарушению эмбриогенеза в виде задержки формирования и дифференцировки глиального аппарата.

Ключевые слова: *головной мозг, зона глиального паравентрикулярного матрикса, внутриутробный период, хроническая внутриутробная гипоксия.*

Долгое время ученые, изучающие морфологию ЦНС, концентрировали внимание на нейронитах. И хотя глиальных клеток в 9 раз больше, чем нейронов [1], им отводили скромную роль элементов, поддерживающих жизнедеятельность мозга и являющихся основным компонентом гематоэнцефалического барьера. Исследования последних лет показывают, что клетки глиии способны изменять нейронные сигналы на уровне синаптических контактов и влиять на образование синапсов. То есть глиия может играть значимую роль в процессах обучения и памяти, а также участвовать в восстановлении поврежденных нервов [1]. Поэтому сейчас все больше внимания уделяется изучению морфологии, физиологии и патологии глиии.

Выделяют три типа глиальных клеток: астроциты, олигодендроциты и микроглиоциты, или клетки Ортега [2]. Астроциты и олигодендроциты развиваются из эпендимы нервной трубки и относятся к нейроглии. Источником микроглиоцитов считаются клетки крови. Они в процессе эмбриогенеза формируются, как считают авторы [2], путем трансформации мигрировавших из просвета сосудов в эмбриональный мозг моноцитов. Эпендима нервной трубки, или субэпендимарный слой, располагается в паравентрикулярной зоне боковых желудочков мозга и является камбиальным слоем для нейроглии. Данный слой еще называют зоной глиального герминативного (зародышевого) паравентрикулярного матрикса. Первичные клетки, известные как спонгиобласты (глиобласты), залегающие в субэпендимарном слое, пролиферируют и дифференцируются в астроциты и олигодендроциты, которые впоследствии мигрируют в глубь вещества мозга [3].

Сведения о влиянии различных патогенных перинатальных факторов на эмбриогенез

зоны глиального паравентрикулярного матрикса (ГПВМ) крайне скудны. В связи с этим целью данного исследования явилось изучение влияния хронической внутриутробной гипоксии на эмбриогенез зоны ГПВМ.

Материал и методы. Изучено 49 случаев аутопсии плодов и новорожденных, выношенных в условиях хронической внутриутробной гипоксии и погибших ante- или интранатально вследствие острой асфиксии. Группу сравнения составили 43 случая гибели плодов и новорожденных, выношенных в условиях физиологически протекавшей беременности, а также погибших в результате острой ante- или интранатальной асфиксии. Причиной антенатальной асфиксии во всех случаях явилось острое нарушение маточно-плацентарного или пуповинного кровообращения (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тромбоз пуповинных сосудов, тугое обвитие пуповины вокруг шейки плода).

Все исследуемые плоды и новорожденные были разделены в зависимости от гестационного возраста (табл. 1).

Таблица 1. Распределение исследуемых плодов и новорожденных по группам в зависимости от гестационного срока

Срок гестации, нед	Число наблюдений	
	группа сравнения	исследуемая группа
16–20	7	8
21–25	9	12
26–30	11	11
31–35	7	10
≥36	9	8
Всего	43	49

Для морфологического исследования во время аутопсии у плодов и новорожденных брали кусочки головного мозга из зоны ГПВМ (стенка боковых желудочков) в области проекции центральной извилины симметрично из правого и левого полушарий. После 72 часов фиксации в растворе нейтрального формалина их подвергали стандартной парафиновой проводке. Из приготовленных таким образом блоков делали серийные срезы толщиной $4-5 \times 10^{-6}$ м, которые окрашивали гематоксилином и эозином. С помощью микроскопа Olympus BX-41 (Япония) изучали морфометрические показатели зоны ГПВМ у плодов и новорожденных различного гестационного возраста: среднюю толщину субэпендимарного слоя, плотность расположения глиоцитов, средний диаметр их ядер. Полученные данные статистически обработали [4, 5].

Результаты и их обсуждение. При изучении субэпендимарного слоя у плодов и новорожденных группы сравнения установлено постепенное истончение его толщины по мере увеличения гестационного возраста (табл. 2) в результате миграции дифференцированных астроглиоцитов и олигодендроцитов в глубь вещества мозга [2]. Одновременно уменьшилась плотность расположения клеток (табл. 3). Следует также отметить, что на ранних сроках гестации (16–20 недель) все клетки зоны ГПВМ выглядят мноморфными, имеют округлое гетерохромное ядро и практически неразличимую цитоплазму. Вероятно, на этом этапе эмбриогенеза дифференцировка еще не началась и субэпендимарный слой представлен преимущественно спонгиобластами. По мере увеличения возраста плода среди мноморфных, относительно небольших клеток появляется все больше клеток большего диаметра, со светлым эухромным ядром, содер-

Таблица 2. Средняя толщина субэпендимарного слоя у плодов и новорожденных в различные гестационные сроки, ($M \pm m$) 10^{-6} м

Срок гестации, нед	Группа сравнения	Исследуемая группа
16–20	718,86±27,03	722,56±25,84
21–25	629,24±23,17*	677,33±22,11
26–30	308,44±12,37*	633,27±22,56^
31–35	243,77±9,70*	443,77±17,01*^
≥36	194,39±7,46*	241,89±8,90*^

Примечание. $p \geq 95\%$; * разница двух средних достоверна в группах соседних сроков гестации; ^ разница двух средних достоверна при сравнении групп.

Здесь и в табл. 3.

жащим мелкодисперсным хроматин, что, по-видимому, является морфологическим эквивалентом дифференцировки спонгиобластов в астроциты и олигодендроциты. Однако, несмотря на довольно значительный разброс и дисперсию показателей ядерного диаметра клеток зоны ГПВМ, особенно на поздних сроках гестации, средние показатели диаметра ядер глиоцитов в различных исследуемых группах достоверно не различаются (табл. 4).

Таблица 3. Плотность клеток субэпендимарного слоя у плодов и новорожденных в различные гестационные сроки (количество клеток на 15×10^{-9} м²)

Срок гестации, нед	Группа сравнения	Исследуемая группа
16–20	138,71±5,37	147,12±5,66
21–25	101,17±4,11*	119,83±5,17*^
26–30	95,54±3,75	107,15±4,22^
31–35	77,33±0,33	85,54±3,51*
≥36	60,50±0,27	68,15±2,98*

Таблица 4. Средний ядерный диаметр клеток субэпендимарного слоя у плодов и новорожденных в различные гестационные сроки, ($M \pm m$) 10^{-6} м

Срок гестации, нед	Группа сравнения	Исследуемая группа
16–20	5,17±0,17	5,19±0,16
21–25	5,33±0,19	5,23±0,15
26–30	5,37±0,21	5,27±0,17
31–35	5,44±0,25	5,34±0,20
≥36	5,53±0,27	5,47±0,23

При анализе аналогичных показателей зоны ГПВМ плодов и новорожденных, выношенных в условиях хронической внутриутробной гипоксии, отмечено замедление истончения субэпендимарного слоя, особенно ярко выраженное у более зрелых плодов – в сроках гестации 26–30, 31–35 и 36 недель и более (см. табл. 2), что, по-видимому, обусловлено более длительным гипоксическим влиянием. Одновременно замедляется уменьшение плотности клеток в данной зоне (см. табл. 3), что свидетельствует о замедлении дифференцировки спонгиобластов и, следовательно, скорости миграции дифференцированных глиоцитов в глубь вещества мозга. Особенно уязвимыми в этом плане являются плоды со сроком гестации 21–25 и 26–30 недель. Что же касается показателя среднего диаметра ядра, то в исследуемой группе имеет место тенденция к его уменьшению.

Описанные патологические явления, развившиеся в результате повреждающего воздействия гипоксии, безусловно, наряду с изменениями в нейронах [6–8], играют значительную роль в возникновении у таких детей в постнатальном онтогенезе нарушений памяти, обучаемости и других высших нервных функций.

Выводы

При воздействии хронической внутриутробной гипоксии на мозг плода замедляется

дифференцировка спонгиобластов в зоне глияльного паравентрикулярного матрикса, уменьшается скорость их миграции в глубь вещества мозга, что свидетельствует о задержке внутриутробного формирования глияльного аппарата в целом. Нарушения эмбриогенеза глии, вероятно, наряду с патологическими изменениями в нейронах, обусловленными воздействием гипоксии, играют значительную роль в формировании патологии высших нервных функций в дальнейшем постнатальном онтогенезе.

Литература

1. Филдз Д. Другая часть мозга. В мире науки 2004; 7: 23–29.
2. Хэм А., Кормак Д. Гистология; В 5 томах. Т. 3. М.: Мир, 1983. 237 с.
3. Скворцов И.А., Ермоленко Н.А. Развитие нервной системы у детей в норме и при патологии. М.: МЕДпресс-информ, 2003. 368 с.
4. Райскина М.Е., Акалене Д.М. Статистическая обработка медицинских данных. Вильнюс: Моклас, 1989. 101 с.
5. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2000. 256 с.
6. Воронина Т.А. Гипоксия и память. Особенности эффектов и применения ноотропных препаратов. Вісник РАМН 2000; 9: 27–33.
7. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии. Вестник РАМН 2000; 9: 3–11.
8. Отеллин В.А., Хожай Л.И., Гилерович О.Г. и др. Повреждающие воздействия в критические периоды пренатального онтогенеза как фактор, модифицирующий структурное развитие головного мозга и поведенческие реакции после рождения. Вестник РАМН 2002; 12: 32–35.

ВПЛИВ ХРОНІЧНОЇ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЇ ГІПОКСІЇ НА ЕМБРІОГЕНЕЗ ЗОНИ ГЛІАЛЬНОГО ПАРАВЕНТРИКУЛЯРНОГО МАТРИКСУ

О.В. Кихтенко

Комплексне морфологічне дослідження, яке проведено на шматочках головного мозку плодів і новонароджених, узятих у зоні розташування гліального гермінативного паравентрикулярного матриксу, дозволило встановити, що хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плода призводить до порушення ембріогенезу у вигляді затримки формування і диференціювання гліального апарату.

Ключові слова: головний мозок, зона гліального паравентрикулярного матриксу, внутрішньоутробний період, хронічна внутрішньоутробна гіпоксія.

INFLUENCE OF CHRONIC INTRAUTERINE HYPOXIA FOR EMBRYOGENESIS OF GLIAL PARAVENTRICULAR MATRIX REGION

E.V. Kihthenko

The complex morphological research which has been performed on slices of fetal and neonatal brain locating in region of glial germinative paraventricular matrix has allowed to detect, that fetal chronic intrauterine hypoxia results in disturbance of embryogenesis with delay of formation and cytodifferentiation of the glial complex.

Key words: brain, region of glial paraventricular matrix, intrauterine period, chronic intrauterine hypoxia.

Поступила 22.01.09

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОК СПЕРМАТОГЕННОГО ЭПИТЕЛИЯ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

С.Н. Потапов

Харьковский национальный медицинский университет

Исследовано влияние преэклампсии на клетки сперматогенного эпителия семенных желез у плодов и новорожденных. Обнаруженные изменения касаются строения сперматогоний и клеток Сертоли, а также их морфометрических параметров. Степень выраженности изменений прямо пропорциональна степени тяжести преэклампсии.

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, семенная железа.

В связи с тем, что основы репродуктивного здоровья человека закладываются в период его внутриутробного развития, большое внимание уделяется изучению связи между влиянием антенатальных факторов риска на плод и его репродуктивными возможностями во взрослой жизни [1].

У плодов и новорожденных, родившихся от матерей, беременность которых была осложнена преэклампсией, во многих периферических органах эндокринной системы обнаруживаются разнообразные патологические изменения. Очевидно, что преэклампсия отрицательно сказывается на эмбриогенезе эндокринных желез плода и становлении их функций [2–4], в связи с чем чрезвычайно важно изучить изменения в семенных железах у плодов от матерей с данной патологией.

Целью данного исследования явилось изучение морфологических особенностей клеток сперматогенного эпителия семенных желез плодов и новорожденных от матерей, беременность которых была осложнена преэклампсией различной степени тяжести.

Материал и методы. Изучены случаи аутопсий плодов и новорожденных от матерей, беременность которых была осложнена преэклампсией легкой (ПЭ 1), средней (ПЭ 2) и тяжелой (ПЭ 3) степени. Группу контроля составили плоды и новорожденные от матерей с физиологической беременностью. В группы ПЭ 1 и ПЭ 2 вошло по 20 наблюдений, в группу ПЭ 3 – 15, в контрольную – 20. Причинами смерти плодов явилось острое нарушение маточно-плацентарного и пуповинного кровообращения. Новорожденные погибали от ишемически-гипоксического поражения ЦНС. Для морфологического исследования из семенных желез вырезали кусочки паренхимы, которые фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина. После стандартной проводки и заливки парафином изготавлива-

ли серийные срезы толщиной $4-5 \times 10^{-6}$ м. Морфологическая обработка включала гистологические и морфометрические методы исследований [5]. При обзорной микроскопии в поперечных срезах семенных канальцев оценивали гистологические особенности клеток сперматогенного эпителия (клетки Сертоли и сперматогонии), после чего изучали следующие морфометрические параметры данных клеток: среднюю площадь ядра, клетки и цитоплазмы, а также ядерно-цитоплазматическое отношение. Гистологические и морфометрические исследования проводили на микроскопе Olympus BX-41 (Япония) [6].

Полученные данные обрабатывали методами математической статистики с использованием вариационного анализа [7].

Результаты. Стенка каждого семенного канальца состоит из трех слоев: базального, миоидного и волокнистого. Базальный слой канальцев представлен сперматогенным эпителием, который имеет вид многорядной структуры и состоит из поддерживающих клеток Сертоли, лежащих на базальной мембране, и сперматогоний (зародышевого эпителия).

В контрольной группе сперматогонии округлой формы с хорошо различимой эозинфильной цитоплазмой и крупным округлым ядром, иногда несколько смещенным на периферию клетки. Ядра выглядят умеренно эухромными с компактным мелкоглыбчатым хроматином. Клетки Сертоли овальной, грушевидной или неправильной формы, широким основанием лежат на базальной мембране. Ядра у них небольшие, неправильной формы, иногда уплощенные, расположены в базальных отделах, содержат мелкодисперсный хроматин и выразительное ядрышко. Цитоплазма слабо развита, эозинфильная.

Средние показатели карио- и цитоморфометрии клеток сперматогенного эпителия контрольной группы представлены в таблице.

*Морфометрические показатели сперматогоний и клеток Сертоли
в контрольной и опытных группах*

Клетки	Площадь, 10 ⁻¹¹ м ²			Ядерно-цитоплазматич. отношение
	ядра	клетки	цитоплазмы	
	<i>Контрольная группа</i>			
Сперматогонии	1,03±0,03	3,29±0,08	2,26±0,06	0,46±0,01
Сертоли	0,84±0,03	3,64±0,09	2,81±0,09	0,31±0,01
	<i>Группа ПЭ 1</i>			
Сперматогонии	1,26±0,04*	3,97±0,15*	2,71±0,12 [#]	0,48±0,01 [^]
Сертоли	0,91±0,03 [@]	3,77±0,11 [@]	2,87±0,09 [@]	0,32±0,01 [@]
	<i>Группа ПЭ 2</i>			
Сперматогонии	0,81±0,01*	2,63±0,02*	1,82±0,02*	0,45±0,01 [@]
Сертоли	0,72±0,03 [#]	2,88±0,08*	2,16±0,07*	0,34±0,01 [#]
	<i>Группа ПЭ 3</i>			
Сперматогонии	0,61±0,02*	1,84±0,03*	1,23±0,03*	0,51±0,01*
Сертоли	0,65±0,02*	2,64±0,15*	1,99±0,13*	0,35±0,02 [^]

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

В сперматогониях группы с преэклампсией легкой степени хорошо различима эозинофильная гомогенная, а в части клеток просветленная по периферии цитоплазма. Ядро крупное, эухромное, с мелкоглыбчатым хроматином, более светлое относительно ядер сперматогоний в контрольной группе. Иногда ядра несколько смещены на периферию клетки. Клетки Сертоли, как и в контрольной группе, имеют овальную, грушевидную, иногда неправильную форму, небольшое уплотненное ядро, расположенное в базальных отделах. Так же, как и в сперматогониях, в клетках Сертоли ядра более светлые по сравнению с контрольной группой, в них определяются мелкодисперсный хроматин и выразительное ядрышко. Цитоплазма плохо различима, эозинофильная (таблица).

В группе с преэклампсией средней тяжести цитоплазма сперматогоний эозинофильная, с участками просветления по периферии клетки. По сравнению с контрольной группой ядра меньших размеров, более темные, имеют компактный мелкоглыбчатый хроматин. Клетки Сертоли овальной или грушевидной формы, имеют уплотненное ядро, в котором определяются мелкодисперсный хроматин и плохо различимое ядрышко. Цитоплазма слабо выражена, эозинофильная. В части исследованных случаев морфологическая картина семенных желез не совпадает с общим массивом наблюдений данной группы и характеризуется преобладанием клеток сперматогенного эпителия (как клеток Сертоли, так и сперматогоний) с признаками выраженной гидро-

пической дистрофии, вплоть до баллонизации клеток, и пикнотичными ядрами (таблица).

В группе с преэклампсией тяжелой степени цитоплазма сперматогоний компактная, эозинофильная. Также встречаются сперматогонии в состоянии тяжелой гидропической дистрофии и некроза. Ядра таких сперматогоний уменьшены в размерах, гиперхромные (кариопикноз) либо, напротив, бледно окрашены, имеют вид «теней» (кариолизис). Клетки Сертоли этой группы овальной или грушевидной формы, имеют уплотненное ядро, в котором определяются мелкодисперсный хроматин и плохо различимые ядрышки. Цитоплазма слабо выражена, эозинофильная (таблица).

Обсуждение результатов. Морфологическое исследование показало, что в группах ПЭ 2 и ПЭ 3 основная масса сперматогоний имеет низкий уровень морфофункциональной активности, а часть их находится в состоянии тяжелой гидропической дистрофии и некробиоза. Это подтверждено и данными, полученными при морфометрическом исследовании: в группах ПЭ 2 и ПЭ 3 отмечено достоверное уменьшение таких параметров, как площадь ядра, клетки и цитоплазмы, а также ядерно-цитоплазматическое отношение, причем данные изменения более выражены в группе ПЭ 3. Исключение составляет лишь показатель ядерно-цитоплазматического отношения в группе ПЭ 2, где достоверной разницы с аналогичным показателем в контрольной группе нет. В то же время в сперматогониях группы ПЭ 1 обнаружены признаки увеличения морфофункциональной активности, что также

подтверждено данными, полученными при морфометрическом исследовании: увеличены площадь ядра, клетки и цитоплазмы, а также ядерно-цитоплазматическое отношение (рис. 1).

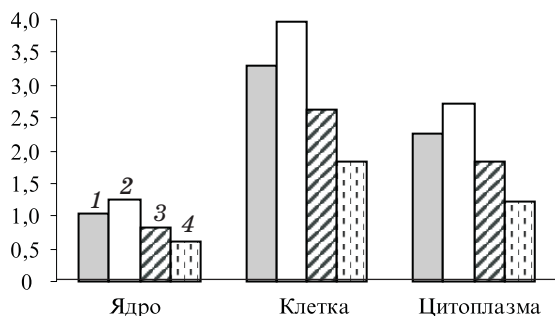


Рис. 1. Площадь ядра, клетки и цитоплазмы сперматогоний, 10^{-11} м^2 : 1 – контрольная группа; 2 – ПЭ 1; 3 – ПЭ 2; 4 – ПЭ 3

В группах ПЭ 2 и ПЭ 3 при морфологическом исследовании клеток Сертоли обнаружены изменения, свидетельствующие о снижении морфофункциональной активности данных клеток, более выраженные в группе ПЭ 3. Это также подтверждено данными морфометрического исследования, которое показало, что в клетках Сертоли названных групп происходит достоверное уменьшение значений таких морфометрических параметров, как площадь ядра, клетки и цитоплазмы, и одновременное достоверное увеличение ядерно-цитоплазматического отношения. Кроме того, в группе ПЭ 2 отмечено несколько случаев, когда клетки Сертоли имеют признаки выраженной гидропической дистрофии. Различий между клетками Сертоли в группе ПЭ 1 и контрольной не отмечено (рис. 2).

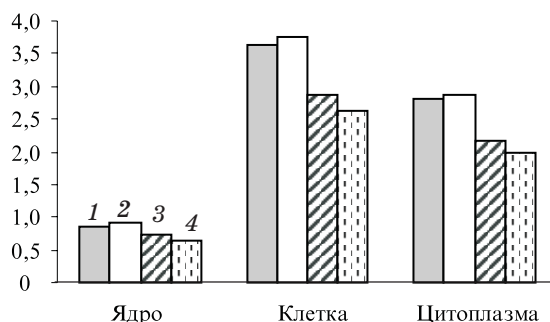


Рис. 2. Площадь ядра, клетки и цитоплазмы клеток Сертоли, 10^{-11} м^2 : 1 – контрольная группа; 2 – ПЭ 1; 3 – ПЭ 2; 4 – ПЭ 3

Таким образом, на основании проведенного морфологического и морфометрического исследования можно заключить, что легкая степень преэклампсии выступает в роли своеобразного стимулирующего фактора, который

вызывает гиперплазию и гипертрофию сперматогоний плодов во внутриутробном периоде. Данный феномен описан в ряде морфологических исследований в отношении соматометрических показателей плода и является частным отображением распространенной адаптивной реакции при осложненной беременности в ответ на патогенное воздействие легкой степени [8].

Известно, что клетки Сертоли вместе с сперматогониями образуют стенку извитых семенных канальцев и выполняют разнообразные функции: опорную, защитную, метаболическую, могут выполнять функции фагоцитов, а также участвуют в эндокринной регуляции сперматогенеза. Одним из основных продуктов клеток Сертоли является фактор регрессии мюллеровых протоков. Кроме того, клетки Сертоли формируют гематотестикулярный барьер. Сперматогонии же являются теми клетками сперматогенного эпителия, из которых развиваются мужские половые клетки, они стимулируют синтез ингибина и тем самым подавляют синтез эстрадиола в клетках Сертоли [9–10].

Проведенное исследование позволяет утверждать, что преэклампсия средней тяжести и тяжелая преэклампсия ведут к выраженным морфофункциональным изменениям клеток сперматогенного эпителия как сперматогоний, так и клеток Сертоли, что ведет к нарушению трофических и метаболических процессов в семенных железах. Нарушения целостности гематотестикулярного барьера в будущем может вызвать явления аутоиммунизации, а недостаточная продукция фактора регрессии мюллеровых протоков и ингибина, подавляющего синтез клеток Сертоли эстрадиола, – феминизацию мужского организма.

Выводы

1. Обнаруженные в группе ПЭ 1 (преэклампсия легкой степени) морфологические и морфометрические изменения в клетках сперматогенного эпителия отображают адаптивную реакцию семенных желез при легком действии повреждающего фактора.

2. В группах ПЭ 2 и ПЭ 3 (преэклампсия средней и тяжелой степени) патоморфологические изменения в семенных железах отображают срыв адаптивных процессов, что проявляется дистрофическими изменениями в клетках сперматогенного эпителия, прямо пропорциональными степени тяжести преэклампсии.

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

Литература

1. Ювенология. Практикум з підліткової медицини. За ред. проф. Л.К. Пархоменко. Харків: Факт, 2004. 720 с.
2. Гутикова Л.В. Взаимосвязь некоторых биохимических показателей в системе мать–плод при поздних гестозах. Мед. новости 2004; 2: 81–84.
3. Гаргин В.В. Функціональна морфологія щитовидних залоз плодів та новонароджених від матерів з окремими видами екстрагенітальної патології, гестозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 2000. 17 с.
4. Кихтенко О.В. Патологическая анатомия эпифиза мозга плодов от матерей с гестозами. Медицина сегодня и завтра 2002; 1: 19–21.
5. Меркулов Г.А. Курс патолого-гистологической техники. М.: Медицина, 1961. 339 с.
6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: МОРИОН, 2001. 408 с.
7. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2000. 256 с.
8. Губина-Вакулик Г.И., Горбач Т.В., Яковцова И.И. и др. Влияние соматометрических показателей при рождении на некоторые соматометрические и функциональные особенности 9-летних детей: Матер. IV Междунар. конгресса по интегративной антропологии. СПб., 2002: 102–104.
9. Хэм А., Кормак Д. Гистология. Пер. с англ.; В 5 томах. Т.5. М.: Мир, 1983. 245 с.
10. Brenan J., Capel B. One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development. Nature Reviews 2004; 5: 509–521.

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИН СПЕРМАТОГЕННОГО ЕПІТЕЛІУ ПЛОДІВ І НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ**С.Н. Потанов**

Досліджено вплив преєклампсії на клітини сперматогенного епітелію у плодів і новонароджених. Виявлені зміни стосуються структури сперматогоній і клітин Сертолі, а також їх морфометричних показників. Ступінь виразності змін прямо пропорційний ступеню важкості преєклампсії.

Ключові слова: вагітність, преєклампсія, сім'яна залоза.

MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF SPERMATOGENIC EPITHELIUM CELLS IN FETUSES AND NEWBORNS FROM MOTHERS WITH PREECLAMPSIA**S.N. Potanov**

Preeclampsia influence on the spermatogenic epithelium cells in fetuses and newborns was investigated using morphology techniques. The changes in the structure and morphometric features of spermatogoniums and Sertoli's cells were revealed. The degree of the changes was directly proportional to preeclampsia severity.

Key words: pregnancy, preeclampsia, seminal gland.

Поступила 26.03.09

МЕТОДИ ПРОФІЛАКТИКИ СПАЙОК ПІД ЧАС ЛАПАРОСКОПІЇ ПРИ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКА

Н.С. Кучерина, М.І. Козуб, Г.І. Губіна-Вакулік, С.Б. Павлов*

Харківська медична академія післядипломної освіти

**Харківський національний медичний університет*

Наведені експериментальні та клінічні дані щодо застосування інтраопераційних методів профілактики спайок. Розроблена тактика лапароскопічного лікування хворих з апоплексією яєчника, яка дозволила знизити формування післяопераційних спайок і збільшити відновлення репродуктивної функції.

Ключові слова: лапароскопічне лікування, аплікація серджиселу, післяопераційні спайки, репродуктивна функція.

В структурі гострих гінекологічних захворювань апоплексія яєчника займає третє місце після позаматкової вагітності (47 %) і гострих запальних захворювань придатків матки (24 %) і складає 17 % [1].

Розрив яєчника, який супроводжується внутрішньочеревною кровотечею, є проявом анемічної форми апоплексії та потребує хірургічного лікування, під час якого виконують гемостаз травмованого яєчника та аспірацію крові зі згортками із черевної порожнини [2, 3]. Відомостей про використання будь-яких методів профілактики спайок під час оперативного втручання у хворих з анемічною формою апоплексії яєчника в доступній нам літературі ми не знайшли. Відомо, що різноманітні маніпуляції з тканинами яєчника під час лапароскопії, а також залишки крові та її згортки сприяють формуванню спайкового процесу в післяопераційному періоді від 12,5 до 74,4 % випадків [4], що є головною причиною розвитку трубно-перитонеальної форми безплідності [5]. Безплідність після лапароскопічного лікування апоплексій яєчника розвивається у 13,6 % жінок [6].

Метою роботи була розробка методу інтраопераційної профілактики спайок у хворих з анемічною формою апоплексії яєчника, який дозволить знизити ступінь формування спайкового процесу в післяопераційному періоді та підвищити відновлення репродуктивної функції.

Матеріал і методи. Спочатку провели експериментальні дослідження на 84 щурах-самицях популяції Вістар у віці 3–3,5 місяців масою 160–180 г, яких розподілили на чотири групи. В умовах операційної віварію ЦНДЛ ХМАПО виконували нижньосередню лапаротомію під внутрішньовенним кетаміновим наркозом, дотримуючись «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які співпадають з положеннями

«Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

У щурів контрольної групи травмували найбільш васкуляризований яєчник скальпелем і додатково вводили 2 мл крові зі згортками, яку брали із хвостової вени щура [7]. У щурів трьох основних груп спочатку травмували яєчник і створювали гемоперитонеум (як і щурам контрольної групи), а потім через 15 хвилин щурам 1-ї групи проводили санацію черевної порожнини 10–15 мл 0,9% -вого розчину NaCl і створювали гідроперитонеум цим розчином у кількості 5 мл [8, 9], щурам 2-ї групи санацію проводили 6% -вим розчином рефортану [10], щурам 3-ї групи – санацію черевної порожнини 10–15 мл 6% -вого розчину рефортану та покривали поверхню рани яєчника серджиселом (окислена регенерована целюлоза). Операційну рану ушивали дексоном (3/0), обробляли йодонатом. На 5, 15 та 35-ту доби післяопераційного періоду виводили з експерименту по сім тварин з кожної групи шляхом передозування кетамінового наркозу з наступним зсуненням шийного відділу хребта: оцінювали макроскопічні зміни [11], вивчали гістологічні мікропрепарати, пофарбовані гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за ван Гізон. Самиць підсаджували до самців на 15-ту добу після операції та виводили з експерименту на 20-ту добу. Відновлення репродуктивної функції оцінювали, підраховуючи кількість плодів у маткових рогах.

Клінічні дослідження проведені на 118 хворих з апоплексією яєчника, які поступили у спеціалізований міський клінічний пологовий будинок № 5 м. Харкова та котрим виконували лапароскопію за допомогою стійки з апаратурою та набору інструментів фірм «Karl Storz» (Німеччина) і «Stryker» (США), апарата променевої аргонової коагуляції

(ПАК) «Beamer-2» (США). Для гемостазу яєчника всім хворим використовували ПАК потужністю 40–60 Вт [12]. Хворим контрольної групи (n=29) проводили аспірацію крові та її згортків із черевної порожнини; для профілактики спайок хворим 1-ї групи (n=30) створювали гідроперитонеум 200 мл 0,9% -вого розчину NaCl [8, 9], 2-ї групи (n=28) – гідроперитонеум 200 мл 6% -вого розчину рефортану [10], 3-ї групи (n=31) – санували черевну порожнину 500 мл 6% -вого розчину рефортану з наступною аплікацією на поверхню рани яєчника серджиселу.

Протягом 3 місяців післяопераційного періоду всі хворі приймали новінет, потім 92 (78,0 %) жінкам його відміняли, інші продовжували застосовувати з метою контрацепції. Обстеження проводили за допомогою контрольної лапароскопії, УЗД і аналізу катамнезу (настання вагітності, рецидив апоплексії яєчника). При відсутності вагітності впродовж 12 місяців після операції виконували гістеросальпінгографію (ГСГ) на апараті РУМ-20-м. Одержані дані статистично обробили.

Результати та їх обговорення. Експериментальні дослідження довели, що травмування тканин яєчника та створення гемоперитонеуму без використання будь-яких методів профілактики спайок у 100 % випадків призвело до розвитку спайкового процесу IV ступеня, який супроводжувався відсутністю ембріонів у матковому рогу на боці травмованого яєчника та наявністю їх у мінімальній кількості на протилежному боці (у середньому $2,71 \pm 1,11$) [7].

Застосування 0,9% -вого розчину NaCl для санації черевної порожнини та створення гідроперитонеуму привело до зниження виразності спайкового процесу до III ступеня (85,7 %), спайки IV ступеня зустрічались у 14,3 % випадків. Середня кількість плодів у матковому рогу на боці травмованого яєчника складала $0,86 \pm 0,69$, тоді як на здоровому боці – $3,43 \pm 1,72$, дані показники статистично достовірно відрізнялися ($t=4,465$; $p<0,05$). Ство-

рення гідроперитонеуму 5 мл 6% -вого розчину рефортану зменшило розвиток спайок до II ступеня та статистично достовірно підвищило відновлення репродуктивної функції (середня кількість плодів на боці травмованого яєчника склала $1,86 \pm 0,69$, на здоровому боці – $3,71 \pm 0,95$, що достовірно не відрізнялося ($t=3,225$; $p>0,05$). Аплікація серджиселу дозволила ізолювати поверхню рани яєчника від стикання із сусідніми органами, що привело до розвитку спайок I ступеня у 14,3 % та повної їх відсутності у 85,7 % випадків, збільшило можливість запліднення та виношування потомства (середня кількість плодів складала $3,57 \pm 1,27$ та $4,57 \pm 1,27$ відповідно; $t=3,225$; $p>0,05$). Статистичним аналізом кількості плодів у маткових рогах встановлено достовірну різницю між показниками 3-ї групи і контрольної, 1-ї та 2-ї ($t=8,333$; $t=6,333$; $t=4,0$ відповідно, $p<0,05$).

Аналіз показників експериментальних досліджень дозволив використовувати вказаний комплексний метод профілактики спайок при лапароскопічному лікуванні хворих з апоплексією яєчника. Результати післяопераційного обстеження жінок клінічних груп наведені в таблиці.

Аналіз результатів лікування хворих дозволив статистично достовірно встановити підвищення частоти настання маткової вагітності та зниження випадків трубної вагітності та оклюзії маткових труб (хи-квадрат= $11,210$; $p=0,014$; $p<0,05$). Використання комплексного методу лікування, який полягав у гемостазі яєчника за допомогою ПАК потужністю 40–60 Вт [12] з наступною санацією органів малого таза 500 мл 6% -вого розчину рефортану та аплікацією на поверхню рани яєчника серджиселу, дозволило підвищити частоту настання маткової вагітності на 12,8 % випадків ($p=0,567$; $p>0,05$) та знизити оклюзію маткових труб на 15,6 % ($p=0,398$; $p>0,05$) у порівнянні з результатами хворих 2-ї та 1-ї груп відповідно на 23,5 % ($p=0,186$; $p>0,05$) та 22,7 % ($p=0,175$; $p>0,05$) випадків. Стати-

Результати лапароскопічного лікування хворих з апоплексією яєчника

Критерій лікування	Клінічні групи хворих							
	контроль (n=23)		1-ша (n=23)		2-га (n=22)		3-тя (n=24)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Маткова вагітність	5	21,7	8	34,8	10	45,5	14*	58,3
Трубна вагітність	2	8,7	1	4,3	–	–	–	–
Стан маткових труб при гістеросальпінгографії								
прохідні	4	17,4	5	21,7	4	18,2	5	20,8
перитубарні спайки, оклюзія	12	52,2	9	39,1	8	36,4	5*	20,8

Примітка. * Достовірно у порівнянні з контролем.

стично достовірною різниця наведеного методу встановлена з контрольною групою та підтверджується збільшенням випадків маткової вагітності на 36,6 % ($p=0,024$; $p<0,05$) і зниженням розвитку оклюзії маткових труб за даними ГСГ на 40,1 % ($p=0,012$; $p<0,05$).

Висновки

Експериментальні дослідження на щурах-саміцях популяції Вістар довели, що нанесення травми тканинам яєчника з внутрішньочеревною кровотечею без проведення будь-яких лікувальних заходів сприяє розвитку спайкового процесу IV ступеня у 100 % випадків і супроводжується неможливістю заплід-

нення. Використання в експерименті традиційних методів профілактики спайкового процесу привело до незначного його зниження та відновлення фертильності не в повному обсязі. Найкращі результати з профілактики цих ускладнень отримані при застосуванні серджиселу.

Клінічні дослідження довели, що комплексне застосування під час лапароскопії променевої аргонної коагуляції потужністю 40–60 Вт з санацією органів малого тазу розчином рефортану та наступною аплікацією серджиселу на поверхню рани яєчника знижує розвиток оклюзії маткових труб і підвищує частоту настання маткової вагітності.

Література

1. Кулаков В.И., Гаспаров А.С., Косаченко А.Г., Лопатина Т.В. Современная концепция оказания помощи больным с острыми гинекологическими заболеваниями. *Акуш. и гинекол.* 2006; 2: 45–48.
2. Назаренко О.Я. Віддалені результати хірургічного лікування апоплексії яєчника відкритим і лапароскопічним доступом: Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. К.: Інтермед, 2008: 350–354.
3. Панкова О.Ю., Евсеев А.А., Бреусенко В.Г. и др. Диагностика и лечение апоплексии яичника. *Вестник Рос. ассоц. акушеров-гинекологов* 1998; 2: 110–115.
4. Trew G. Consensus in adhesion reduction management. *Obstet. Gynecol.* 2004; 6: 2.
5. Чайка В.К., Чайка А.В., Ханча Ф.О. Нові підходи до проблеми трубно-перитонеальної безплідності. *Педіатр., акуш. та гінекол.* 2007; 5: 70–73.
6. Элибекова О.С., Кашкаева Н.М., Каракозова Я.И. Апоплексия яичника: клинические формы, методы и отдаленные результаты лечения. *Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: Сб. научн. работ. Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. М.: Пантори, 2005: 281–282.*
7. Пат. 24747 Україна, МПК 7 G 09 B 23/28. Спосіб моделювання апоплексії яєчників в експерименті. Н.С. Кучерина, М.І. Козуб, Г.І. Губіна-Вакулик; заявник та патентоодержувач ХМАПО. № 200702919; заявл. 19.03.07; опубл. 10.07.07. Бюл. № 10. С. 4.
8. DiZerega G.S., Campeau J.D. Use of instillates to prevent intraperitoneal adhesions: Crystalloid and dextran. *Infertil. Reprod. Med. Clin. North. Am.* 1994; 5: 463–748.
9. De Cherney A.H., DiZerega G.S. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg. Clin. North. Am.* 1997; 77: 671–688.
10. Лунько Т.А. Комплексне обстеження і лікування жінок з синдромом хронічних тазових болів із застосуванням інтраоперативних технологій: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Одеса, 2006. 19 с.
11. Мынбаев О.А., Адамян Л.В., Радченко Н.А., Решетько А.В. Применение противоспаечного барьера интерсид (ТС7) при гинекологических реконструктивно-пластических операциях. *Акуш. и гинекол.* 1999; 3: 47–51.
12. Пат. 63452 А Україна, МПК 7 А 61 В 17/00, А 61 N 1/02. Спосіб лікування апоплексії яєчника. М.І. Козуб, Н.С. Кучерина, Л.І. Недоступ, М.М. Козуб; заявник та патентоодержувач ХМАПО. № 2003043604; заявл. 21.04.03.; опубл. 15.01.04. Бюл. № 1. С. 4.

МЕТОДИ ПРОФИЛАКТИКИ СПАЕК ВО ВРЕМЯ ЛАПАРОСКОПИИ ПРИ АПОПЛЕКСИИ ЯИЧНИКА

Н.С. Кучерина, Н.И. Козуб, Г.И. Губина-Вакулик, С.Б. Павлов

Представлены экспериментальные и клинические исследования по использованию интраоперационных методов профилактики спаек. Разработана тактика лапароскопического лечения больных с апоплексией яичника, которая позволила снизить формирование послеоперационных спаек и повысить восстановление репродуктивной функции.

Ключевые слова: лапароскопическое лечение, аппликация серджисела, послеоперационные спайки, репродуктивная функция.

METHODS OF ADHESION PREVENTION FOR LAPAROSCOPIC TREATMENT OF PATIENTS WITH OVARIAN APOPLEXY

N.S. Kucherina, M.I. Kozub, G.I. Gubina-Vakulik, S.B. Pavlov

Experimental and clinical research on employment the methods of intra-operative adhesion prevention are presented. It was devised the technique of laparoscopic treatment of patients with ovarian apoplexy, that is decreased the post-operative adhesions and recovered the reproductive function.

Key words: laparoscopy, applique work of surgical, postoperative adhesions, reproductive function.

Поступила 25.05.09

ИССЛЕДОВАНИЕ СИНЕРГИЗМА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ, ВЫЗВАННЫХ E. COLI

А.Я. Цыганенко, Е.В. Гирич

Харьковский национальный медицинский университет

Изучена *in vitro* чувствительность клинических штаммов *E. coli*, выделенных от больных с гнойно-воспалительными заболеваниями кожи и мягких тканей, к наиболее широко применяемым в хирургической практике антибиотикам. Установлено, что наибольшей активностью в отношении клинических штаммов *E. coli* обладает амикацин. Также установлено, что взаимодействие двух пар антибиотиков амикацин + офлоксацин, амикацин + гатифлоксацин имеет синергидный характер в отношении штаммов *E. coli*. Указанные комбинации препаратов рекомендованы для эмпирической терапии.

Ключевые слова: *гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей, E. coli, синергизм, амикацин.*

Гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей сегодня относятся к категории хирургической патологии, которая имеет критически высокие уровни заболеваемости, склонность к генерализации и рецидивированию [1]. В настоящее время гнойно-воспалительные заболевания выявляются у 35–40 % пациентов хирургического профиля, послеоперационные гнойные осложнения – у 30 %. Гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей, как правило, имеют полимикробную этиологию, однако особого внимания заслуживают грамотрицательные микроорганизмы, которые преобладают среди возбудителей раневых нозокомиальных инфекций и характеризуются полирезистентностью к антибактериальным препаратам [2]. В связи со сказанным особую актуальность приобретают вопросы оптимизации комплексного хирургического и медикаментозного лечения и, в частности, антибиотикотерапии гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей [3].

Целью данного исследования явилось изучение *in vitro* чувствительности выделенных клинических штаммов к наиболее широко применяемым в хирургической практике антибиотикам и их комбинациям.

Материал и методы. В исследование были включены 60 клинических штаммов *E. coli*, выделенных в 2007–2008 гг. от пациентов с первичными и вторичными гнойно-воспалительными заболеваниями кожи и мягких тканей, находившихся на лечении в Институте общей и неотложной хирургии АМН Украины. Выделение и идентификация чистых культур микроорганизмов проводились в со-

ответствии с общепринятыми методами [4]. Чувствительность микроорганизмов к пяти антибактериальным препаратам – амикацину, офлоксацину, гатифлоксацину, цефоперазону и меропенему – определяли методом серийных разведений в агаре [5].

Чашки, содержащие среду Мюллера–Хинтона с разведениями антибиотиков, инокулировали бактериальной взвесью и инкубировали в атмосферных условиях при температуре 35 °С. Результаты определения чувствительности оценивали в соответствии с методическими указаниями «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (табл. 1). Была отмечена высокая резистентность микроорганизмов к гатифлоксацину – 28,5 % (19,5 % – резистентны, 9 % – умеренно резистентны) и цефоперазону – 27 %. Также следует отметить, что три исследованных штамма оказались нечувствительны ко всем пяти антибиотикам. Контроль опреде-

Таблица 1. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности E. coli к антибактериальным препаратам

Антибиотик	Минимальная подавляющая концентрация, мг/л		
	чувствительен	умеренно резистентен	резистентен
Амикацин	16	32	64
Офлоксацин	2	4	8
Цефоперазон	16	32	64
Меропенем	4	8	16
Гатифлоксацин	2	4	8

ления чувствительности проводили с использованием штамма *E. coli* ATCC 25922.

Синергизм изучали между четырьмя парами антибактериальных препаратов (амикацин + офлоксацин, амикацин + гатифлоксацин, амикацин + цефоперазон, амикацин + меропенем) с помощью метода «шахматной доски» [6]. Для оценки взаимодействия антибиотиков использовали фракционный индекс ингибиции (FIX – the fractional inhibitory index), который вычисляли по формуле

$$FIX = FIC \text{ (одного антибиотика)} + FIC \text{ (второго антибиотика)},$$

где FIC (fractional inhibitory concentrations) – фракционная концентрация ингибиции исследуемого антибиотика; FIC = MIC антибиотика в комбинации с MIC антибиотика одного.

Результаты вычислений интерпретировали согласно шкале [7]:

Значение FIX	Вид взаимодействия препаратов
< 0,5	синергизм
0,5–4	индифферентность
> 4	антагонизм

Результаты. Из протестированных антибиотиков наибольшей активностью обладали амикацин, к которому чувствительными ока-

но устойчивых штамма (10 %). Из 60 протестированных клинических штаммов *E. coli* на 48 наблюдалось синергидное взаимодействие амикацина и офлоксацина (FIX < 0,5), на 10 штаммах – индифферентное (FIX от 0,5 до 4), табл. 2.

Несмотря на отмеченную резистентность микроорганизмов к гатифлоксацину, комбинация этого антибиотика с амикацином имела синергидный характер для 82 % исследованных штаммов, индифферентный – для 15 %. Комбинация амикацин + цефоперазон и амикацин + меропенем имели синергидный эффект в отношении 65 и 53 % исследованных штаммов соответственно и были индифферентны в отношении 32 и 45 % штаммов *E. coli*.

Выводы

1. Установлено, что наибольшей активностью в отношении клинических штаммов *E. coli* обладает амикацин, к которому чувствительны 93 % исследованных штаммов.

2. Сочетание таких антибиотиков, как амикацин + офлоксацин и амикацин + гатифлоксацин, имеет синергидный характер (FIX < 0,5) в отношении 80 и 82 % штаммов *E. coli* соответственно.

3. Для эмпирической терапии гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей можно рекомендовать следующие комбинации препаратов: амикацин + офлоксацин, амикацин + гатифлоксацин.

Таблица 2. Взаимодействие антибактериальных препаратов

Антибиотик	Синергизм		Индифферентность	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Амикацин + офлоксацин	48	80	10	17
Амикацин + гатифлоксацин	50	82	8	15
Амикацин + цефоперазон	39	65	19	32
Амикацин + меропенем	32	53	26	45

зались 56 штаммов, что составляет 93 % от общего их количества; меропенем – 55 чувствительных (91 %), 4 устойчивых и 1 умеренно устойчивый штамм (9 %); офлоксацин – 54 чувствительных (90 %), 3 устойчивых и 3 умерен-

Литература

1. Фомин П.Д., Лиссов А.И., Сидоренко В.М. и др. Лефлоцин в лечении больных с массивными гнойно-воспалительными процессами мягких тканей. Доктор 2006; 1: 50–51.
2. Немченко И.И., Люлька О.М., Ляхова Н.О. Комплексное лечение больных с гнойно-воспалительными поражениями мягких тканей. Клиническая хирургия 2006; 11–12: 66–67.
3. Герич И.Д., Савчин В.С., Мельников В.А. Цефоперазон – КМП и Амикацин – КМП как химиотерапевтическая комбинация выбора при проблемной гнойной хирургической патологии мягких тканей, костей и суставов. Журн. практ. лікаря 2003; 1: 67–71.
4. Приказ МЗ СССР от 22.04.1985 № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».
5. Наказ МОЗ України від 05.04.2007 № 167 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».
6. Berenbaum M.C. A method for testing for synergy with any number of agents. J. Infect. Dis. 1978; 137: 122–130.
7. Takashi Sugita, Mami Tajima, Tomonobu Ito et al. Antifungal activities of tacrolimus and azole agents against the eleven currently accepted malassezia species. J. Clin. Microbiol. 2005; 43, 6: 2824–29.

**ДОСЛІДЖЕННЯ СИНЕРГІЗМУ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬ
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ ТА М'ЯКИХ ТКАНИН,
ВИКЛИКАНИХ E. COLI****А.Я. Циганенко, О.В. Гірич**

Вивчено in vitro чутливість клінічних штамів E. coli, які було виділено від хворих з гнійно-запальними захворюваннями шкіри та м'яких тканин, до антибіотиків, які найбільш широко застосовуються в хірургічній практиці. Встановлено, що найбільш активним у відношенні клінічних штамів E. coli є амікацин. Також встановлено, що взаємодія двох пар антибіотиків амікацин + офлоксацин, амікацин + гатифлоксацин має синергійний характер по відношенню до штамів E. coli. Вказані комбінації препаратів рекомендовані для емпіричної терапії.

Ключові слова: гнійно-запальні захворювання шкіри та м'яких тканин, E. coli, синергізм, амікацин.

**INVESTIGATION OF SYNERGE ANTIBIOTICS, WICH ARE USE FOR PURULENT-INFLAMMATORY
DISEASES OF SKIN AND SOFT TISSUES****А.Ya. Tsyganenko, O.V. Girich**

The antibiotic susceptibility was evaluated by in vitro tests against clinical strains of E. coli from patients with purulent-inflammatory diseases of the skin and soft tissues. Suggest that amykacin is most active antibacterial agents with respect to studied E. coli strains. Synerge of two pair of antibiotics amikacin + ofloxacin and amykacin + gatifloxacin was demonstrated against E. coli strains. This combination of antibiotics can be recommended for empiric therapy of patients.

Key words: purulent-inflammatory diseases of the skin and soft tissues, E. coli, synerge, Amikacin.

Поступила 05.02.09

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ, КАТАЛИЗИРУЮЩИХ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ АЛЬДЕГИДОВ, В ТКАНЯХ КРЫС ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА ПРИ СТРЕССЕ

А.В. Редько

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины», г. Харьков

Установлено, что при иммобилизационном стрессе в печени ограничивается активность ферментов катаболизма эндогенных альдегидов в NADP-зависимых путях. В мозге иммобилизованных крыс позднего пубертатного возраста повышается активность NADPH-AR в митохондриальной фракции, а у животных раннего пубертатного возраста происходят разнонаправленные изменения в активности NADPH-AR и NADP⁺-ADG в митохондриальной и постмитохондриальной фракциях.

Ключевые слова: *иммобилизационный стресс, свободнорадикальное окисление, эндогенные альдегиды.*

Данные литературы свидетельствуют о важной роли ферментов утилизации эндогенных альдегидов в защите клеток от повреждающего действия оксидативного стресса, который выступает в качестве одного из центральных и неспецифических звеньев патогенеза стрессорного повреждения внутренних органов [1–4]. Однако до настоящего времени все еще отсутствуют сведения о роли названных ферментов в антистрессорной защите. В возрасте полового созревания чувствительность организма к неблагоприятным внешним воздействиям высокая, поэтому нами была предпринята попытка изучить активность NADPH-зависимых редуктаз (NADPH-AR) и NADP⁺-зависимых альдегиддегидрогеназ (NADP⁺-ADG) в субклеточных фракциях мозга и печени крыс пубертатного возраста, подвергнутых иммобилизационному стрессу.

Материал и методы. Работа выполнена на 48 крысах самца линии Вистар четырех возрастных групп: 1-я – 1,5-месячные (раннего пубертатного возраста); 2-я – 2-месячные (позднего пубертатного возраста); 3-я – 12-месячные (взрослые половозрелые) и 4-я – 24-месячные (старые). В свою очередь, животных каждой возрастной группы делили на две подгруппы: интактные и крысы, подвергнутые иммобилизационному стрессу. С этой целью животных привязывали к неподвижной опоре на 5 часов в день в течение двух дней. Эффективность воспроизведения стресса оценивали по уровню 11-ОКС в крови [5].

Эвтаназию проводили непосредственно после прекращения иммобилизации путем декапитации под легким эфирным наркозом. Извлекали головной мозг и печень и помещали в охлажденный до 4 °С физиологический

раствор NaCl. Ткань полушарий головного мозга и печени измельчали ножницами и гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе Поттера–Эльвегейма в соотношении 1 : 10 (масса/объем): печень – с раствором, содержащим 0,25 М сахарозы и 0,01М Трис (рН 7,4), мозг – 0,32 М сахарозы и 0,01М Трис (рН 7,4). Гомогенаты фильтровали через четыре слоя марли и центрифугировали 10 мин при 1000 g. Супернатант повторно центрифугировали при 10 000 g 20 мин. Надосадочную жидкость использовали в качестве постмитохондриальной фракции, а осадок суспендировали со средой гомогенизации и повторно осаждали в течение 20 мин при 10 000 g. Полученный осадок использовали в качестве митохондриальной фракции. Все процедуры проводили при температуре 4–6 °С. В субклеточных фракциях головного мозга и печени определяли активность NADPH-AR (К.Ф.1.1.1.21) [6] и NADP⁺-ADG (К.Ф.1.2.1.4) [7]. Концентрацию белка в пробах определяли по методу Лоури [8].

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием непараметрического метода Вилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты исследований. Активность NADPH-AR в митохондриальной фракции мозга 2-месячных крыс на 68 % меньше таковой 1,5-месячных животных, тогда как у 1,5- и 12-месячных крыс она имеет одинаковую величину. В постмитохондриальной фракции мозга активность NADPH-AR и NADP⁺-ADG у животных всех исследованных групп одинакова (табл. 1 и 2).

В митохондриальной фракции печени активность NADPH-AR у 1,5- и 2-месячных крыс имеет практически одинаковую величину. У 12-месячных крыс она становится на

Таблица 1. Активность NADPH-AR в митохондриальной фракции мозга и печени крыс при иммобилизации ($M \pm m$)

Группа крыс, мес	Подгруппы крыс	NADPH-AR	
		в мозге	в печени
1,5	Интактные	18,6±6,3	6,7±2,2
	Стресс	5,9±1,0*	5,8±1,5
2	Интактные	6,5±1,4 [#]	4,5±0,8
	Стресс	11,3±1,5*	3,2±0,7
12	Интактные	17,3±1,7	23,1±0,4 [#]
	Стресс	14,7±2,0	11,7±1,6*
24	Интактные	8,5±1,1	20,0±5,5 [#]
	Стресс	14,7±2,0	8,2±2,3*

Примечание. * $p < 0,05$; [#] $p < 0,001$.

Таблица 2. Активность NADPH-AR и NADP⁺-ADG в постмитохондриальной фракции мозга и печени крыс при иммобилизации ($M \pm m$)

Группа крыс, мес	Подгруппы крыс	NADPH-AR		NADP ⁺ -ADG	
		в мозге	в печени	в мозге	в печени
1,5	Интактные	5,3±0,8	26,5±2,6	1,2±0,4	7,0±0,9
	Стресс	5,2±0,6	15,1±1,5*	4,8±1,2*	5,8±0,6
2	Интактные	7,2±0,8	10,3±1,4 [#]	1,2±0,2	9,3±0,3
	Стресс	6,2±1,3	10,3±1,4	1,0±0,1	2,4±0,3*
12	Интактные	7,0±0,6	40,4±2,3 [#]	0,9±0,2	8,5±0,8
	Стресс	3,3±0,4*	23,1±1,6*	1,0±0,2	8,6±0,6
24	Интактные	5,7±0,5	20,4±3,4	1,7±0,2	9,4±0,8
	Стресс	2,8±1,3*	20,6±3,4	1,0±0,1*	6,3±0,6*

Примечание. * $p < 0,05$; [#] $p < 0,001$.

много выше, чем у 1,5-месячных. В постмитохондриальной фракции печени активность NADP⁺-ADG у крыс исследованных возрастов существенно не различается. В то же время активность NADPH-AR у крыс пубертатного возраста имеет существенно меньшую величину, чем у 12-месячных животных.

При иммобилизационном стрессе в митохондриальной фракции мозга 1,5-месячных крыс происходит снижение, а 2-месячных – повышение активности NADPH-AR на 68 и 74 % соответственно по сравнению с ее исходным уровнем. При этом в постмитохондриальной фракции мозга активность этого фермента у 12-месячных крыс понижается на 53 % по сравнению с ее исходной величиной. Одновременно у 1,5-месячных животных происходит повышение активности NADP⁺-ADG на 300 % по сравнению с исходным уровнем.

В митохондриальной фракции печени у 12-месячных крыс понижается активность NADPH-AR на 49 % по сравнению с таковой у интактных животных этой возрастной группы. В то же время активность данного фермента

постмитохондриальной фракции печени понижается у 1,5- и 12-месячных животных на 43 % по сравнению с ее исходной величиной. Параллельно происходит и уменьшение активности NADP⁺-ADG у 2-месячных животных на 74 % по сравнению с таковой у интактных крыс позднего пубертатного возраста.

Обсуждение результатов. Полученные данные указывают на то, что у крыс в пубертатном возрасте происходит тканеспецифическое понижение активности NADPH-AR. В мозге 2-месячных животных оно проявляется только в митохондриальной фракции, а в печени у 1,5- и 2-месячных крыс – как в митохондриальной, так и постмитохондриальной фракции. При этом активность NADP⁺-ADG в пубертатном возрасте не отличается от таковой у взрослых крыс. Все это свидетельствует о том, что на этапе полового созревания и особенно в его позднем периоде в тканях внутренних органов возникают предпосылки для торможения утилизации эндогенных альдегидов в реакции, катализируемой NADPH-AR. Подобный сдвиг предопределяет повышение чув-

ствительности печени и мозга к повреждающему эффекту оксидативного стресса. С учетом этого далее были проведены исследования активности ферментов, катализирующих катаболизм эндогенных альдегидов в NADR-зависимых путях, у крыс, подвергнутых иммобилизационному стрессу. Интерес к подобной постановке эксперимента продиктован тем, что при стрессе в тканях внутренних органов происходит повышение скорости свободнорадикального окисления [9, 10] и накопление в них эндогенных альдегидов [4, 11] как субстратов исследуемых энзимов.

Проведенные исследования выявили тканеспецифическую модуляцию активности NADPH-AR и NADP⁺-ADG при стрессе. В печени иммобилизованных животных всех исследованных групп происходит их снижение. В то же время в мозге 2-месячных крыс при иммобилизационном стрессе активность NADPH-AR повышается, а у 1,5-месячных крыс происходит одновременное повышение активности NADP⁺-ADG в постмитохондриальной фракции и, наоборот, понижение активности NADPH-AR в митохондриальной фракции.

Характер обнаруженных сдвигов позволяет предполагать формирование условий для ограничения скорости катаболизма альдегидов в реакциях, катализируемых NADR-зависимыми альдегиддегидрогеназами и альдегидредуктазами, в цитозоле клеток печени при стрессе. Они имеют неспецифический характер и возникают при иммобилизации у животных всех исследованных возрастных групп.

Иная ситуация возникает в мозге. У крыс позднего пубертатного возраста при стрессе в митохондриальной фракции происходит активация NADPH-AR. Без сомнения, в условиях стрессорной стимуляции свободноради-

кальных процессов это приобретает адаптивное значение [9, 10]. Противоположный характер сдвигов в активности NADPH-AR и NADP⁺-ADG в субклеточных фракциях мозга у 1,5-месячных иммобилизованных крыс свидетельствует об определенном напряжении у них процессов утилизации эндогенных альдегидов в NADR-зависимых путях в нервных клетках.

Таким образом, при иммобилизационном стрессе в большей мере у крыс в раннем пубертатном возрасте возникают предпосылки для нарушения утилизации эндогенных альдегидов в NADR-зависимых путях катаболизма. Очевидно, что это способствует большей чувствительности мозга и печени животных данной возрастной группы к стрессу. Однако степень реализации сдвигов в торможение утилизации эндогенных альдегидов в тканях требует специального изучения, что и составит предмет наших дальнейших исследований.

Выводы

1. В печени и мозге крыс пубертатного возраста формируются предпосылки для торможения утилизации эндогенных альдегидов в NADP-зависимых путях.

2. При иммобилизационном стрессе в печени ограничивается активность ферментов катаболизма эндогенных альдегидов в NADR-зависимых путях.

3. В мозге иммобилизованных крыс позднего пубертатного возраста повышается активность NADPH-AR в митохондриальной фракции, а у животных раннего пубертатного возраста происходят разнонаправленные изменения активности NADPH-AR и NADP⁺-ADG в митохондриальной и постмитохондриальной фракциях.

Литература

1. Айрапетянц М.Г., Гуляева Н.В. Роль свободнорадикального окисления липидов в механизмах адаптации. Вестник АМН СССР 1989; 11: 49–55.
2. Меерсон Ф.З., Каган В.А., Прилипко Л.Л. и др. Активация перекисного окисления липидов при эмоциональном и болевом стрессе. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1979; 88, 10: 404–406.
3. Арчаков А.И. Микросомальное окисление. М.: Наука, 1975. 326 с.
4. Барабой В.А. Механизмы стресса и перекисное окисление липидов. Успехи соврем. биологии 1991; 111, 6: 923–931.
5. Голубев А.Г. Катехоламины, стероиды и старение нервной и эндокринной систем. Успехи соврем. биологии 1989; 108, 3: 414–429.
6. Голубев А.Г. Изнанка метаболизма. Биохимия 1996; 61, 11: 2018–39.
7. Коноплицкая К.Л., Кузьмина Г.И., Кузьменко Л.А. Субклеточное распределение и свойства альдегиддегидрогеназы в печени крыс. Укр. биохим. журн. 1984; 56, 6: 624–628.
8. Lowry O.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L., Rendall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 1951; 193, 1: 265–267.
9. Nayanaatara A.K., Nagaraja H.S., Anupama B.K. The effect of repeated swimming stress on organ weights and lipid peroxidation in rats. T. J. Physiol. sciences 2005; 18, 1: 3–9.
10. Davydov V.V., Shvets V.N. Lipid peroxidation in the heart of adult and old rats during immobilization stress. Exp. Gerontol. 2001; 36, 5: 1155–60.
11. Uchida K. Role of reactive aldehyde in cardiovascular disease. Free Radical. Biol. Med. 2000; 28, 12: 1685–96.

ЗМІНА АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ, ЯКІ КАТАЛІЗУЮТЬ ОКИСНО-ВІДНОВНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ АЛЬДЕГІДІВ, У ТКАНИНАХ ЩУРІВ ПУБЕРТАТНОГО ВІКУ ПРИ СТРЕСІ**А.В. Редько**

Встановлено, що при іммобілізаційному стресі в печінці обмежується активність ферментів катаболізму ендогенних альдегідів у NADP-залежних шляхах. У мозку іммобілізованих щурів пізнього пубертатного віку підвищується активність NADPH-AR у мітохондріальній фракції, а у тварин раннього пубертатного віку відбуваються різнонаправлені зміни в активності NADPH-AR и NADP⁺-ADG у мітохондріальній та постмітохондріальній фракціях.

Ключові слова: іммобілізаційний стрес, вільнорадикальне окиснення, ендогенні альдегіди.

CHANGES IN ACTIVITY OF ENZYMES CATALYZING REDOX TRANSFORMATION OF ALDEHYDES IN TISSUES OF RATS AT PUBERTAL AGE UNDER STRESS**A.V. Redko**

It has been established that during immobilization stress the activity of the enzymes of endogenic aldehydes catabolism in liver is limited in NADP-dependent paths. In the brain of immobilized rats of late pubertal age the activity of NADPH-AR in mitochondrial fraction is increased, while in rats of early pubertal age NADPH-AR and NADP⁺-ADG activities manifest different changes in mitochondrial and postmitochondrial fractions.

Key words: immobilization stress, free radical oxidation, endogenic aldehydes.

Поступила 11.02.09

МОДУЮЧА РОЛЬ СИМПАТИЧНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ В РЕГУЛЯЦІЇ ЦИРКАДНОГО РИТМУ ФУНКЦІЇ НИРКИ

Т.М. Бойчук, І.Г. Кушнір, Г.І. Кокощук**

Київський медичний університет УАНМ

** Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича*

В досліджах на щурах показано, що гальмування ретикулярної формації аміназином і блокада β -адренорецепторів пропранололом (анаприлін) пригнічують екскреторну функцію нирок як в денні, так і в нічні години. Альфа-адреноблокатор піроксан в денні години підвищує діурез і екскрецію ендogenous креатиніну, а в нічні ще й активує ацидогенез. Аміназин порушує характерний циркадний ритм екскреторної функції нирки, а при селективній блокаді β - або α -адренореактивних структур циркадний ритм функції нирок зберігається.

Ключові слова: аміназин, β - та α -адренорецептори, циркадний ритм.

Симпатична нервова система нирки відіграє важливу роль в регуляції функціонального стану нефрону, в підтриманні водно-сольового гомеостазу, кислотно-лужного балансу та інших параметрів внутрішнього середовища [1, 2]. Переважна більшість наукових досліджень свідчить, що основними механізмами, де реалізуються ефекти симпатичної нервової системи, є клубочкова фільтрація та нирковий кровотік [3–5]. У той же час адренергічні терміналі знайдені в усіх сегментах каналцевого апарату нефрону [3, 6], що вказує на безпосередній вплив катехоламінів на адренореактивні структури епітелію каналців. Імуногістохімічними методами в нефроні виявлені як бета-, так і альфа-адренорецептори [7, 8]. Катехоламіни стимулюють утворення цАМФ у цитоплазмі нефроцитів [9, 10]. Активація бета-адренореактивних структур і підвищення рівня цАМФ супроводжується підвищенням секреції аніонів [11]. Альфа-адренорецептори (альфа-1 і альфа-2) реалізують в нирці свою дію через простагландини [6], приводять до вазоконстрикції ниркових артеріол [12], знижують рівень цАМФ, стимульованого аргінін-вазопресином [11, 13]. Низькочастотне подразнення симпатичних нервів нирки знижує екскрецію іонів натрію навіть у тому разі, якщо гломерулярна фільтрація і нирковий кровотік не змінюються. Норадреналін стимулює Na^+/K^+ -АТФазу [1], підвищуючи каналцеву реабсорбцію натрію. Ниркова денервація підвищує базальний нирковий кровотік [14]. Якщо нефротронні ефекти симпатичної нервової системи відомі, менш дослідженими залишаються питання про роль ниркових адренореактивних структур в реалізації циркадного ритму функціонального стану нирки. Добовий ритм рівня

катехоламінів у структурах мозку встановлений давно [15, 16], при цьому акрофаза норадреналіну припадає на темнову фазу доби. Для симпатичної нервової системи характерним є і циркадний ритм її активності [17]. Центральний пейсмейкер супрахізматичне ядро модулює вивільнення із синапсом норадреналіну [18], здійснює баланс симпатичних і парасимпатичних ефектів на виконавчі органи [19]. Модуючу дію на симпатичну нервову систему може справляти і мелатонін [20, 21].

Зміна звичайного світлового ритму (12 год світло : 12 год темрява) на протилежний (12 год темрява впродовж «суб'єктивного» дня : 12 год світло впродовж «суб'єктивної» ночі) привела через 7 днів до встановлення нового циркадного ритму секреції кортикостерону та адреналіну і норадреналіну [22]. Отже, дані літератури засвідчують певну роль симпатичної нервової системи в регуляції циркадного ритму функціонального стану нирки і диктують необхідність експериментальної перевірки даної гіпотези.

Матеріал і методи. Досліди проведені на 84 щурах-самцях лінії Вістар масою 150–180 г. Перед початком досліджень тварин адаптували впродовж 10 днів до постійного харчового режиму (зерно і в якості пиття 1% -вий розчин натрію хлориду на водогінній воді для компенсації низьконатрієвого раціону). В день експерименту тварин переносили в спеціальні обмінні клітки для збору сечі. Сечу збирали впродовж 3 год у середині «суб'єктивного дня» з 11:00 до 14:00 і у середині «суб'єктивної ночі» з 23:00 до 2:00. У сечі визначали концентрацію ендogenous креатиніну в реакції з пікриною кислотою [23], фосфати, що титруються (кислі), і амоній [24]. Екскрецію вка-

заних речовин розраховували на 100 г маси тварин. Піроксан у дозі 10 мг/кг, анаприлін (пропранолол) у дозі 1,6 мг/кг і аміназин у дозі 8,0 мг/кг вводили внутрішньочеревно два рази на добу о 9:00 і 21:00. Отримані дані статистично обробили з використанням критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Зважаючи на чіткий циркадний ритм екскреторної функції нирок, дослідження впливу адренолітиків проведено окремо в денний і нічний періоди. Введення щурам аміназину приводило у середині дня до зниження екскреторної функції нирок: зменшувались діурез, екскреція ендogenous креатиніну, як міра гломерулярної фільтрації, виведення кислих фосфа-

тів і амонію (табл. 1). Аналогічні ефекти зафіксовано і при дослідженні ефекту β-адреноблокатора анаприліну. Блокада центральних альфа-2-адренорецепторів піроксаном приводила до суттєвого підвищення діурезу та екскреції ендogenous креатиніну. Відомо [12], що активація альфа-адренорецепторів знижує нирковий кровотік, тому підвищення швидкості гломерулярної фільтрації після блокади альфа-адренореактивних структур є логічним. З метою оцінки внеску фільтраційного завантаження нефрону та ефективності роботи канальцевого епітелію проведено розрахунок показників екскреторної функції нирки на 1 мкмоль креатиніну, що екскретується (табл. 2). Результати свідчать, що як ге-

Таблиця 1. Результати впливу блокади адренореактивних структур в денні та нічні години на циркадний ритм екскреторної функції нирок білих щурів ($M \pm m$, $n=21$)

Показник в розрахунку на 1 год	Інтактні тварини	Введення		
		анаприліну	піроксану	аміназину
<i>Денний період (11:00–14:00)</i>				
Діурез, мл	0,53±0,03	0,21±0,02*	0,80±0,10 [#]	0,39±0,02 [#]
Екскреція, мкмоль				
ендogenous креатиніну	1,49±0,06	1,16±0,08 [#]	2,15±0,12 [#]	1,29±0,06 [#]
титрованих кислот	29,2±1,5	14,0±1,0*	17,2±0,6 [#]	11,3±1,1*
амонію	37,0±1,7	16,9±1,3*	38,7±5,1	21,5±1,1*
<i>Нічний період (23:00–2:00)</i>				
Діурез, мл	0,81±0,01	0,68±0,05	1,22±0,09*	0,28±0,03*
Екскреція, мкмоль				
ендogenous креатиніну	2,08±0,08	2,57±0,15 [@]	2,09±0,07	1,40±0,09*
титрованих кислот	36,7±1,6	33,5±2,4	25,2±2,3 [#]	15,7±1,4*
амонію	44,3±3,0	40,9±3,2	64,9±6,5 [#]	19,2±1,4*

Примітка. * $p < 0,01$, [#] $p < 0,05$, [@] $p = 0,05$ у порівнянні з інтактними тваринами. Тут і в табл. 2.

Таблиця 2. Результати впливу блокади адренореактивних структур в денні та нічні години на циркадний ритм екскреторної функції нирок в розрахунку на 1 мкмоль креатиніну ($M \pm m$, $n=21$)

Показник в розрахунку на 1 год	Інтактні тварини	Введення		
		анаприліну	піроксану	аміназину
<i>Денний період (11:00–14:00)</i>				
Діурез, мл	0,36±0,03	0,170±0,004*	0,36±0,02	0,30±0,01
Екскреція, мкмоль				
титрованих кислот	19,4±0,6	12,1±0,6*	8,4±0,5*	8,6±0,7*
амонію	24,9±1,4	14,3±0,4*	17,4±1,5 [#]	17,5±1,4 [#]
<i>Нічний період (23:00–2:00)</i>				
Діурез, мл	0,39±0,02	0,27±0,01 [#]	0,57±0,03 [#]	0,200±0,014 [#]
Екскреція, мкмоль				
титрованих кислот	17,9±0,7	13,3±0,6 [#]	14,4±0,4 [#]	10,9±0,6 [#]
амонію	21,6±1,3	16,1±1,0 [#]	20,2±1,0	13,9±0,6 [#]

нералізоване пригнічення активності симпатичної нервової системи аміназином, так і селективна блокада бета-адренорецепторів анаприліном і альфа-адренорецепторів піроксаном суттєво знижує екскреторну функцію нирки щурів у денні години.

Отже, блокада адренореактивних структур у світлову фазу доби, коли має місце достовірне зниження параметрів екскреторної функції нирки, супроводжується додатковим пригніченням функціональної активності нефрону, особливо його каналцевого апарата.

У темнову фазу доби, коли має місце активація функції нефрону, блокада ретикулярної формації аміназином викликала сонливість тварин, зниження діурезу, екскреції креатиніну, кислих фосфатів і амонію (табл. 1 і 2). Це могло бути зумовлено не тільки генералізованим адренолітичним ефектом аміназину, а й блокадою електричної активності гіпоталамічних центрів, включаючи супрахіазматичні ядра. Селективна блокада бета-адренорецепторів пропранололом у цей період доби була малоефективною. Під впливом альфа-адреноблокатора піроксану в нічні години констатовано збільшення діурезу та активацію амоніогенезу в нирці. З метою з'ясування функціонального стану каналцевого апарату нефрону у відповідь на використання адрено-

літичних препаратів проведено розрахунок параметрів екскреторної функції нирки на 1 мкмоль креатиніну, що екскретується. Результати свідчать, що аміназин і в нічні години суттєво знижує функціональні можливості не тільки клубочкового, а і каналцевого апарату нефрону. Бета-адреноблокатор анаприлін знижує діурез і інтенсивність ацидогенезу в нефроні, а альфа-адреноблокатор піроксан підвищує діурез, дещо знижує екскрецію кислих фосфатів і не впливає на інтенсивність амоніогенезу в розрахунку на 1 мкмоль про-фільтрованого креатиніну.

Таким чином, блокада гіпоталамічних структур, у тому числі супрахіазматичних ядер, суттєво нівелює циркадний ритм екскреторної функції нирок. Блокада бета-адренореактивних структур у більшому ступені впливає на циркадний ритм екскреторної функції нирки, ніж аналогічна блокада альфа-адренорецепторів. Селективна блокада бета- або альфа-адренореактивних структур, пригнічуючи функціональну активність нефронів, тим не менш не порушує характерний циркадний ритм екскреторної функції нирки.

Необхідні подальші дослідження можливої ролі біолого-активних речовин, які забезпечать циркадний ритм функціонування нейронів супрахіазматичних ядер.

Література

1. *DiBona G.F.* Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000; 279: 1517–24.
2. *Veelken R., Karl F., Hilgers, Porst M. et al.* Effects of sympathetic nerves and angiotensin II on renal sodium and water handling in rats with common bile duct ligation. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2005; 288: 1267–75.
3. *DiBona G.F., Kopp U.C.* Neural control of renal function. *Physiol. Reviews* 1997; 77: 75–77.
4. *DiBona G.F.* Differentiation of vasoactive renal sympathetic nerve fibres. *Acta Physiol. Scand.* 2000, Jan.; 168 (1): 195–200.
5. *Malpas S.C., Leonard B.L.* Neural regulation of renal blood flow: a re-examination. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2000, Dec.; 27 (12): 956–964.
6. *Garg L.C.* Actions of adrenergic and cholinergic drugs on renal tubular cells. *Pharmacol. reviews* 1992; 44: 81–102.
7. *Rouch A.J., Kudo L.H.* Alpha 2-adrenergic-mediated inhibition of water and urea permeability in the rat IMCD. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 1996; 271: 150–157.
8. *Yasuda G., Sun L., Lee H.C. et al.* The beta 1- and beta-2-adrenoreceptor subtypes in cultured rat inner medullary collecting duct cells. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 1996; 271: 762–769.
9. *Maeda Y., Terada Y., Nonoguchi H., Knepper M.A.* Hormone and autacoid regulation of cAMP production in rat IMCD subsegments. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 1992; 263: 319–327.
10. *Yasuda G., Umemura S., Jeffries W.B.* Effect of epinephrine on cAMP accumulation in cultured rat inner medullary collecting duct cells. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 1997; 272: 192–197.
11. *Wallace Darren P., Reif G., Hedge A.M. et al.* Adrenergic regulation of salt and fluid secretion in human medullary collecting duct cells. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2004; 287: 639–648.
12. *Cooper C.L., Malik K.U.* Prostaglandin synthesis and renal vasoconstriction elicited by adrenergic stimuli are linked to activation of alpha-1 adrenergic receptors in the isolated rat kidney. *Pharmacol. Exper. Ther.* 1985; 233, Issue 1: 24–31.
13. *Teitelbaum I., Strasheim A., Berl T.* Adrenergic control of cAMP generation in rat inner medullary collecting tubule cells. *Kidney Int.* 1989, Feb.; 35 (2): 647–653.
14. *DiBona G.F., Sawin L.L.* Effect of renal denervation on dynamic autoregulation of renal blood flow. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2004; 286: 1209–18.
15. *Agren H., Koulu M., Saavedra J.M. et al.* Circadian covariation of norepinephrine and serotonin in the locus coeruleus and dorsal raphe nucleus in the rat. *Brain Res.* 1986; 12, 397 (2): 353–358.
16. *Bhaskaran D., Radha E.* Circadian variations in the monoamine levels and monoamine oxidase activity in different regions of the rat as a function of age. *Exp. Gerontol.* 1984; 19 (3): 153–170.

17. *Malpas S.C.* The rhythmicity of sympathetic nerve activity. *Prog. Neurobiol.* 1998, Oct.; 56 (1): 65–96.
18. *Benoit Saint-Mieux, Bayer L., Eggermann E. et al.* Suprachiasmatic modulation of noradrenaline release in the ventrolateral preoptic nucleus. *J. Neuroscience* 2007, June 13; 27 (24): 6412–16.
19. *Buijs R.M., Fleur S.E., Wortel J. et al.* The suprachiasmatic nucleus balances sympathetic and parasympathetic output to peripheral organs through separate preautonomic neurons. *J. Comp. Neurol.* 2003, Sept. 8; 464 (1): 36–48.
20. *Carneiro R.C., Toffoleto O., Cipolla-Neto J., Markus R.P.* Modulation of sympathetic neurotransmission by melatonin. *Eur. J. Pharmacol.* 1994, May 12; 257 (1–2): 73–77.
21. *Maitra S.K., Sarkar R., Dey M., Roy T.K.* Influence of the pineal and melatonin administration on the day-night changes in the adrenal catecholamines of young chicks. *Biol. Rhythm Research* 1994; 25, Issue 3: 282–290.
22. *Miki K., Sudo A.* Adaptation of circadian corticosterone and catecholamine rhythms to light-dark reversal in the rat. *Industrial health* 1996; 2, 34: 133–138.
23. *Виктор З.* Клиническая нефрология. Варшава: ПГМИ, 1968. 344 с.
24. *Рябов С.И., Наточин Ю.В., Бондаренко Б.Б.* Диагностика болезней почек. Л.: Медицина, 1979. 255 с.

МОДЕЛИРУЮЩАЯ РОЛЬ СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ ЦИРКАДНОГО РИТМА ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Т.М. Бойчук, И.Г. Кушнир, Г.И. Кокошчук

В опытах на крысах показано, что торможение ретикулярной формации аминазином и блокада β -адренорецепторов пропранололом (анаприлином) угнетают экскреторную функцию почек как в дневное, так и в ночное время. Альфа-адреноблокатор пироксан в дневное время повышает диурез и экскрецию эндогенного креатинина, а в ночное еще и активирует ацидогенез. Аминазин нарушает характерный циркадный ритм экскреторной функции почки, а при селективной блокаде β - или α -адренореактивных структур циркадный ритм функции почек сохраняется.

Ключевые слова: аминазин, β - и α -адренорецепторы, циркадный ритм.

MODULATING ROLE OF SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM IN REGULATION CIRCADIAN RHYTHM OF KIDNEUS

Т.М. Boychuk, I.G. Kushnir, G.I. Kokoshchuk

In experiments on rats was established that the blockade of β -adrenoreceptors by propranolol diminished the excretory function of the kidneys as in the day, so in the night times. Alpha-adrenoblocator pyroxan increase in the day time of diuresis and excretion of endogene creatinin. In the night time it activate also the acidogenesis in the kidneys. Aminazin attenuate circadian rhythm of excretory function of the kidneys. Selective blockade β - or α -adrenoreceptors survive the circadian rhythm.

Key words: aminazine, β - and α -adrenoreceptors, circadian rhythm.

Поступила 12.01.09

ВЛИЯНИЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ТРЕНИРОВКИ НИЗКО- ЧАСТОТНОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ НА АДАПТИВНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ЭЛЕКТРОГЕНЕЗА И ПОКАЗАТЕЛИ САМООЦЕНКИ ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ АНТАРКТИКИ

Л.П. Забродина, В.И. Сухоруков, Е.В. Моисеенко,
В.П. Семенюк**, К.Н. Даниленко***

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

** ГУ «Институт физиологии им. О.О. Богомольца АМН Украины», г. Киев*

*** Национальный антарктический научный центр МОН Украины, г. Киев*

В результате исследований, проведенных с участием зимовщиков в Антарктике, установлено, что предварительная тренировка магнитной стимуляцией положительно влияет на процессы адаптации человека к экстремальным условиям Антарктики.

Ключевые слова: адаптация, магнитная стимуляция, тренировка, экстремальные условия.

Экспедиционная деятельность человека в Антарктике непосредственно связана с экстремальными экологическими условиями [1, 2]. Резкие изменения гелиогеофизических влияний и, в частности, напряженности природного электромагнитного поля негативно воздействуют на состояние здоровья зимовщиков [3, 4]. Медико-физиологические исследования, проводимые в течение нескольких лет на украинской антарктической станции «Академик Вернадский», показали, что во время зимовки участники экспедиции отмечают ухудшение самочувствия, снижение активности и внимания, нарушение сна, появление раздражительности [5, 6]. В связи с этим остается актуальной проблема разработки и применения методик, позволяющих сохранять оптимальный адаптивный уровень функционирования организма участников экспедиций. В наших предыдущих исследованиях показано адаптивное влияние искусственных сверхнизкочастотных магнитных сигналов различной интенсивности, сходных по физическим характеристикам с сигналами естественного происхождения, на функциональное состояние мозга испытуемых [7, 8]. Это явилось важным критерием для разработки методики повышения общей резистентности организма и качества адаптации человека к неблагоприятному воздействию природных и техногенных магнитных полей.

Цель исследований заключалась в определении после предварительного использования тренировочных сеансов импульсной магнитной стимуляции особенностей адаптивных перестроек церебрального электрогенеза и дина-

мики показателей самооценки человека в условиях продолжительной антарктической экспедиции.

Материал и методы. Исследования проведены при участии 28 зимовщиков (мужчины возрастом 25–53 лет) на антарктической станции «Академик Вернадский». Одна половина обследуемых получала сеансы магнитной стимуляции (основная группа), вторая – рассматривалась в качестве контрольной группы. Сеансы магнитной стимуляции проводились перед экспедицией во время подготовки экипажа зимовщиков на учебно-тренировочной базе. Искусственные магнитные импульсы подавались с помощью специального устройства, разработанного специалистами Радиоастрономического института НАН Украины. Амплитуда импульсов, которые генерировались излучателем, контролировалась с помощью магнитной антенны. Амплитуда подаваемых импульсов превышала уровень природного фона в 2–5 раз, что соответствовало амплитуде естественных всплесков, порождаемых грозвыми разрядами [9]. Магнитная стимуляция осуществлялась 15–17 импульсами (до 0,5 с каждый) с интервалами 11–20 с. По степени превышения амплитуды природного фона импульсы разделялись на три группы: первая – малой интенсивности (в 2 раза и не более), вторая – средней интенсивности (в 4 раза и не более), третья – импульсы высокой интенсивности (в 5 раз и более). Магнитная стимуляция проводилась каждому испытуемому основной группы ежедневно в течение недели курсами по 8–10 сеансов с 5-минутной продол-

жительностью. В течение каждого сеанса на этапе подготовки и ежемесячно в течение всей зимовки (13 месяцев) осуществлялась регистрация потенциалов мозга на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) с помощью 16-канального телеметрического электроэнцефалографа «DX-Expert TM» (г. Харьков) с расположением электродов по схеме 10–20.

Параллельно с исследованиями ЭЭГ всем испытуемым проводилось тестирование с применением опросника САН (самочувствие, активность, настроение) на этапе подготовки экипажа антарктической станции и в ходе зимовки (7–9 раз в месяц). Для каждого испытуемого вычислялись среднемесячные показатели по всем шкалам опросника САН.

Результаты и их обсуждение. По результатам качественного анализа фоновых ЭЭГ все участники исследований разделялись на группы: 1-я – испытуемые с ЭЭГ пароксизмально-го типа, 2-я – с ЭЭГ «плоского» и 3-я – с ЭЭГ десинхронизированного типа [10]. У испытуемых контрольной группы с доминированием на ЭЭГ диффузной пароксизмальной активности альфа-диапазона (пароксизмальный тип) с первых месяцев зимовки (февраль–март) отмечалось обогащение ЭЭГ медленными низкоамплитудными колебаниями тета-, дельта-диапазона с большей представленностью в переднецентральных отделах мозга (рис. 1, А).

К апрелю наблюдалось нарастание процессов десинхронизации биопотенциалов мозга, снижение амплитуды доминирующего ритма, укорочение и разбиение альфа-веретен, при этом выраженность десинхронизации была больше в центральных теменно-височных отделах мозга. На фоне десинхронизированной активности прослеживалось усложнение структуры пароксизмов с включением острых волн, медленных полиморфных колебаний. Изменение функционального состояния мозга у испытуемых сочеталось с резким снижением показателей активности и настроения, а также лабильностью показателя самочувствия по результатам анализа тестирования САН.

К июлю на ЭЭГ формировались фазовые состояния активности с чередованием паттернов синхронизированной активности и участков десинхронизации, с электрографическими проявлениями пароксизмов сложной структуры. Выраженность фазовых проявлений на ЭЭГ носила индивидуальный характер. В этот период зимовки отмечался резкий спад по шкале активности опросника САН, тогда как показатели самочувствия и настроения сохраняли относительную стабильность.

К сентябрю происходили изменения электрической активности мозга по двум направлениям: первый с активацией сомногенных механизмов мозга (рис. 1, Б), второй с выра-

женными пароксизмальными проявлениями. По результатам тестирования САН к августу выявлялось снижение показателя настроения, к сентябрю – показателя активности, а по шкале самочувствия в этот период значимых изменений не было.

У испытуемых с выявленным усилением синхронизирующих влияний на последующих этапах пребывания в условиях Антарктики на ЭЭГ регистрировалась активность, характерная для фрагментов медленноволнового сна (рис. 1, В). У испытуемых с активацией пароксизмальных проявлений прослеживалась тенденция к усложнению структуры и увеличению эпох пароксизмальной активности. В основном пароксизмы состояли из высокоамплитудных колебаний тета-диапазона и коротких альфа-веретен. Выраженная пароксизмальная активность на ЭЭГ сохранялась до завершения зимовки. К окончанию зимовки прослеживался также спад показателей САН, который отмечался по шкале активности с сентября, а по шкалам самочувствия и настроения с октября (таблица).

Отличительной особенностью динамики электрической активности мозга у испытуемых контрольной группы с «плоским» и десинхронизированным типами ЭЭГ является то, что фазовые проявления регистрировались на более ранних этапах зимовки (начиная с 3-го–4-го месяцев), причем продолжительность паттернов синхронизированной активности была значительно короче продолжительности паттернов десинхронизации биопотенциалов мозга. К октябрю отмечалось усиление пароксизмальной активности с включением в ее структуру острых волн и медленных колебаний. У испытуемых с десинхронизированным типом ЭЭГ присутствие паттернов синхронизированной активности сохранялось практически до окончания периода зимовки. На заключительном этапе пребывания в условиях Антарктики у испытуемых как с «плоским», так и с десинхронизированным типом ЭЭГ сохранялась выраженная пароксизмальная активность сложной структуры. По результатам тестирования показатели САН к окончанию экспедиции снижались, причем по шкалам самочувствия и активности уже с августа, а по шкале настроения с октября. Следует отметить, что у всех испытуемых контрольной группы снижение показателей самооценки не достигало уровня психической дезадаптации.

У испытуемых с пароксизмальным типом ЭЭГ, проходивших предварительные сеансы магнитной стимуляции (основная группа), в первые два месяца зимовки (февраль–март) значимых изменений на ЭЭГ не отмечалось, за исключением некоторого увеличения амплитуды доминирующего альфа-ритма (рис. 2, А).

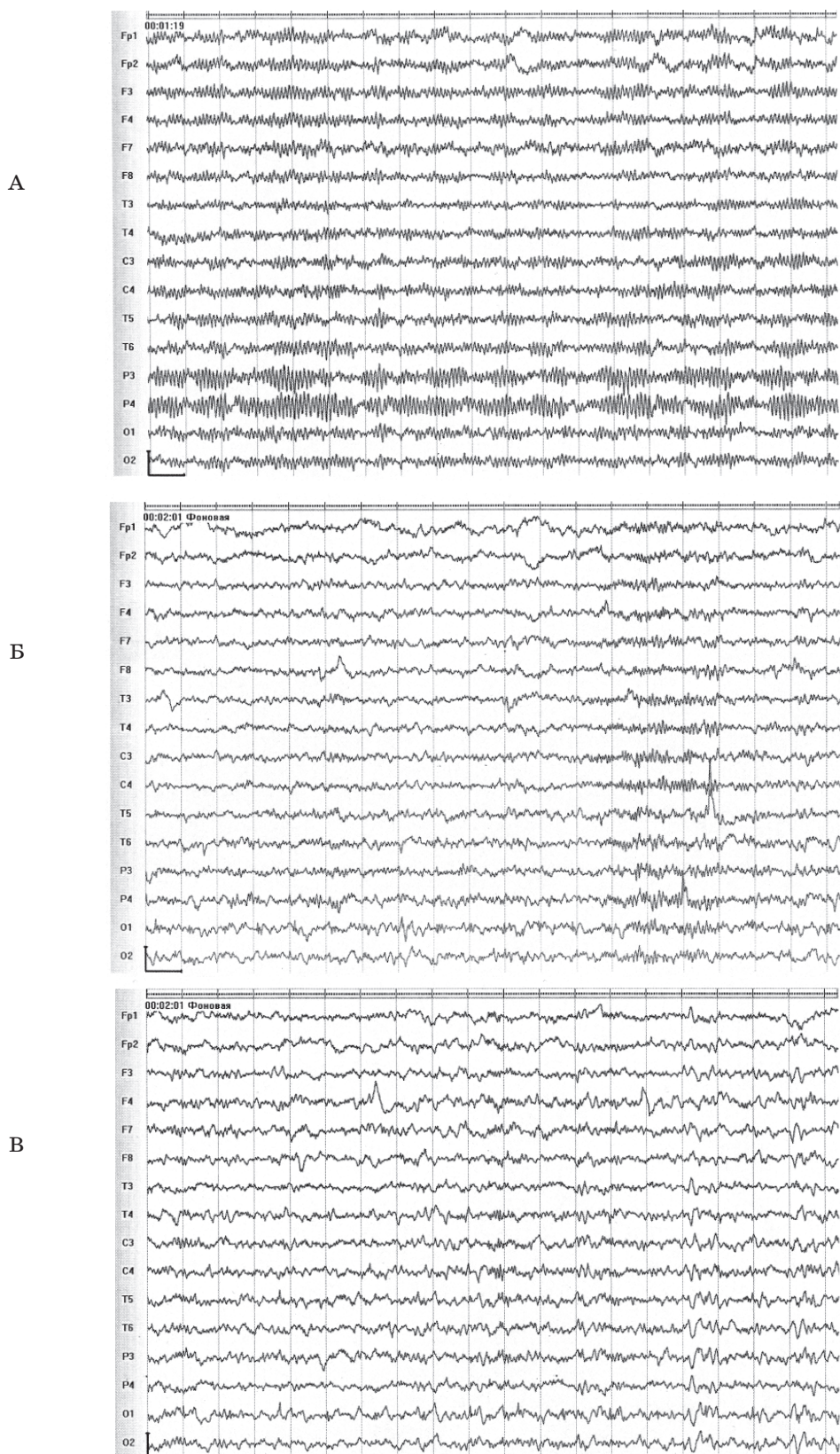


Рис. 1. Динамика электрической активности мозга у испытуемого Д. контрольной группы с пароксизмальным типом ЭЭГ в течение зимовки:
А – 1-й месяц зимовки; Б – 7-й; В – последний

Снижение показателей самооценки в ходе зимовки у испытуемых основной (ОГ) и контрольной (КГ) групп, %

Месяц зимовки	Показатели опросника САН					
	самочувствие		активность		настроение	
	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ
Апрель	7,69	23,07	15,38	38,45	–	46,14
Май	15,38	23,07	15,38	7,69	–	7,69
Июнь	7,69	7,69	7,69	30,76	15,38	15,38
Июль	23,07	23,07	23,07	46,14	7,69	15,38
Август	7,69	23,07	7,69	15,38	7,69	36,45
Сентябрь	15,38	23,07	15,38	38,45	23,07	15,38
Октябрь	7,69	38,45	7,69	30,76	15,38	36,45
Ноябрь	15,38	46,14	23,07	38,45	15,38	36,45
Декабрь	23,07	53,83	30,76	38,45	23,07	46,14
Январь	15,38	69,21	7,69	46,14	7,69	53,83

К апрелю отмечалось нарастание процессов десинхронизации, снижение амплитуды альфа-ритма, усложнение структуры пароксизмов, появление в переднецентральных отделах коры головного мозга низкоамплитудных тета- и дельта-колебаний. В этот период зимовки по всем шкалам опросника САН отмечалась относительная стабильность. К июню–июлю на ЭЭГ прослеживалось формирование фазовых состояний, при которых происходило чередование паттернов синхронизированной активности и паттернов десинхронизации биопотенциалов мозга с активацией на границе перехода фаз пароксизмальной активности сложной структуры. К середине зимовки по результатам тестирования САН отмечалось незначительное кратковременное снижение показателей самочувствия и активности. Затем, к августу, продолжительность паттернов синхронизированной активности увеличивалась (рис. 2, Б). Однако уже к сентябрю прослеживалась тенденция к удлинению фрагментов десинхронизации биопотенциалов, восстановлению на ЭЭГ альфа-пароксизмальной активности, с присутствием альфа-пароксизмов моно- и полиморфной структуры. К декабрю отмечалось снижение по всем шкалам тестирования САН, причем с превалярованием по шкале активности, но уже к январю эта ситуация изменилась и показатели самооценки стабилизировались (таблица). К январю–февралю на ЭЭГ практически отсутствовали паттерны синхронизированной активности, прослеживалась тенденция к восстановлению мономорфной структуры пароксизмов альфа-диапазона, к восстановлению региональных различий. Следует отметить наличие у некоторых испытуемых в переднецен-

тральных отведениях ЭЭГ низкоамплитудных тета- и дельта-колебаний (рис. 2, В).

У испытуемых на ЭЭГ «плоского» и десинхронизированного типов, проходивших сеансы магнитной стимуляции, в первый месяц зимовки значимых изменений электрической активности мозга не выявлено. Включение паттернов синхронизированной активности наблюдалось позже (к июню), и выраженность пароксизмов была меньше. Только к январю отмечалось подавление медленной активности на ЭЭГ с нарастанием десинхронизации биопотенциалов мозга. Динамика показателей психической самооценки у этих испытуемых отличалась стабильностью, периоды стойкого снижения не были выявлены, спады по всем шкалам носили эпизодический характер с последующим восстановлением.

Обсуждение результатов. Проведенные исследования показали, что у испытуемых контрольной группы происходило снижение показателей самооценки психического состояния, причем в большей степени это проявлялось во второй половине зимовки, вплоть до окончания экспедиции. Наиболее лабильными оказались показатели активности и настроения, что указывает на нарастание процесса утомления и апатии ко второй половине зимовки. По данным ЭЭГ, с первых месяцев пребывания в условиях Антарктики у испытуемых контрольной группы наблюдалось усиление напряжения механизмов адаптации с последующим снижением показателей функциональной активности мозга.

Напротив, у испытуемых, предварительно проходивших сеансы магнитной стимуляции, отмечалась относительная стабильность показателей психического состояния в тече-

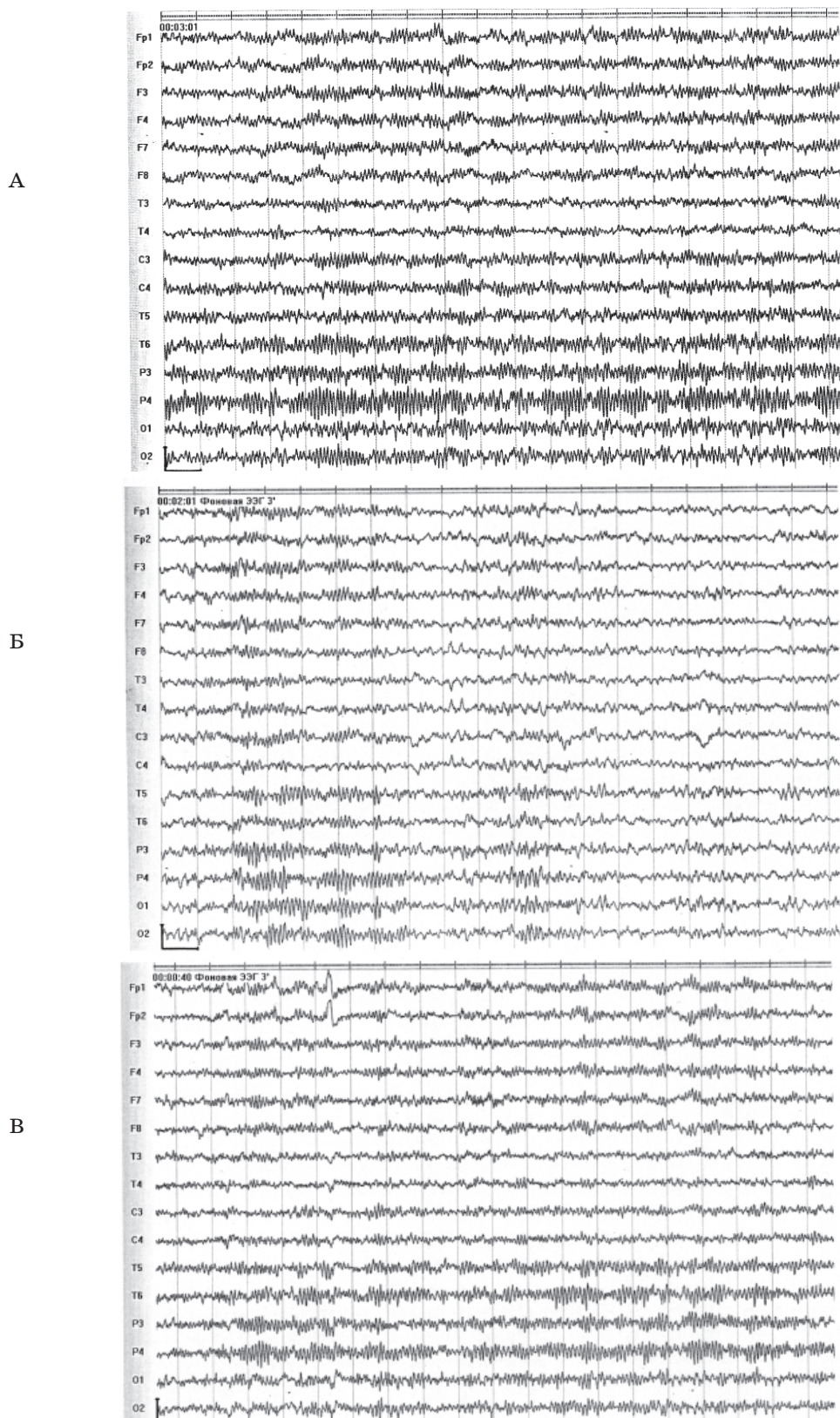


Рис. 2. Динамика электрической активности мозга у испытуемого У. основной группы с пароксизмальным типом ЭЭГ в процессе зимовки:
А – 1-й месяц зимовки; Б – 7-й; В – последний

ние зимовки, снижение показателей носило эпизодический характер с последующим восстановлением. В первые месяцы зимовки значимых изменений в картине ЭЭГ у них не наблюдалось. Следовательно, предварительные сеансы магнитной стимуляции на начальных этапах зимовки, видимо, способствовали повышению устойчивости организма к экстремальным условиям Антарктики. На последующих этапах (к 5-му–6-му месяцам) длительное воздействие специфических условий Антарктики у этих испытуемых могло привести к включению аварийных адаптивных механизмов функционирования мозга. Активацию синхронизирующих систем мозга, отмеченную в середине зимовки, можно рассматривать как включение сомногенных универсальных механизмов пассивной защиты. В дальнейшем усиление активности пароксизмального мозга является проявлением активности процессов, направленных на формирование новых программ функционирования мозга, адекватных условиям жизнедеятельности испытуемых [11, 12]. Подтверждением данного положения являются выявленные на-

ми изменения нейродинамики мозга и показателей тестирования САН у лиц, прошедших сеансы магнитной стимуляции на этапе подготовки к экспедиционной деятельности.

Выводы

1. Выявлено, что длительное пребывание в условиях Антарктики приводит к снижению уровня функциональной активности мозга, нарастанию у зимовщиков утомления и апатии.

2. У зимовщиков, предварительно получивших сеансы магнитной стимуляции, отмечалось облегчение адаптации к экстремальным условиям Антарктики в начале зимовки, а на последующих этапах через включение механизмов сна и пароксизмальной активности формирование адекватных программ функционирования мозга.

3. Предварительно проведенная магнитная стимуляция способствует стабилизации показателей психического состояния зимовщиков в процессе экспедиционной деятельности и может быть рекомендована для включения в программу подготовки участников экспедиции.

Литература

1. Агаджанян Н.А., Макарова И.И. Среда обитания и реактивность организма. Тверь, 2001. 176 с.
2. Вейн А.М., Воробьева Т.М. Универсальные церебральные механизмы в патогенезе пароксизмальных состояний. Журн. неврол. и психиатр. 1999; 12: 8–12.
3. Гичев Ю.П., Гичев Ю.Ю. Влияние электромагнитных полей на здоровье человека. Новосибирск, 1999. 92 с.
4. Гуляр С.А. Психомедицинские, электромагнитные и экологические аспекты проблемы антарктической депривации. Укр. Антарктичн. журн. 2003; 1: 231–234.
5. Жирмунская Е.А., Лосев Н.С. Понятие типа в классификации электроэнцефалограмм. Физиология человека 1980; 6, 6: 1039.
6. Забродина Л.П. Эмоциональная реактивность и электрическая активность мозга человека при действии искусственного магнитного поля сверхнизкой частоты. Світ медицини та біології 2008; 1: 54–59.
7. Кундиев Ю.И., Моисеенко Е.В., Ильин В.Н. Перспективы медико-биологических исследований в Антарктиде. Укр. Антарктичн. журн. 2003; 1: 202–205.
8. Марута Н.А., Колядко С.П., Воробьева Т.М. Концепция универсальной роли пароксизмального мозга в механизмах переходных состояний при невротических расстройствах. Вісник психіатр. та психофармакотерап. 2006; 1 (9): 10–12.
9. Моїсеєнко Є.В., Стежко В.А., Ластовченко В.Б. Деякі аспекти тривалого перебування людини в антарктичних умовах. Експерим. і клініч. медицина 2003; 2: 71–74.
10. Пат. 144116 Україна, МПК А61Н 39/00. Спосіб профілактики негативної дії наднизькочастотних електромагнітних полів на організм людини. П.В. Волошин, В.І. Сухоруков, О.Г. Берченко, Є.В. Моїсеєнко, Л.П. Забродіна. Заявл. 18.11. 2005; опубл. 15.05.2006. Бюл. № 5. С. 3.
11. Пишинов Г.Ю., Алексеева Л.М. Дослідження адаптивних змін у людини в умовах Антарктики за психофізіологічними показниками: Наукові дослідження в Антарктиці. К., 2006: 64–65.
12. Сухоруков В.И., Литвиненко Л.Н., Литвинов В.А., Корсунов А.Н., Забродина Л.П., Пазнухов В.Е., Рохман А.Г. Влияние естественных сверхнизкочастотных электромагнитных полей на динамику церебрального электрогенеза человека: Электромагнитные проявления геофизических эффектов в Антарктиде. Под ред. Л.Н. Литвиненко, Ю.М. Ямпольского. Харьков: Радиоастроном. ин-т НАН Украины, Министерство образования и науки Украины, Национальный Антарктический научный центр. К., 2005: 183–191.

ВПЛИВ ПОПЕРЕДНЬОГО ТРЕНУВАННЯ НИЗЬКОЧАСТОТНОЮ СТИМУЛЯЦІЄЮ НА АДАПТИВНІ ПЕРЕБУДОВИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ЕЛЕКТРОГЕНЕЗУ ТА ПОКАЗНИКИ САМООЦІНКИ ЛЮДИНИ В УМОВАХ АНТАРКТИКИ***Л.П. Забродіна, В.І. Сухоруков, Є.В. Моїсеєнко, В.П. Семенюк, К.М. Даниленко***

В результаті досліджень, проведених за участю зимівників в Антарктиці, показано, що попереднє тренування магнітною стимуляцією позитивно впливає на процеси адаптації людини до екстремальних умов Антарктики.

Ключові слова: адаптація, магнітна стимуляція, тренування, екстремальні умови.

INFLUENCE OF PRELIMINARY TRAINING BY MAGNETIC STIMULATION ON ADAPTIVE ALTERATION OF CEREBRAL ELECTROGENESIS AND INDEXES OF SELF-APPRAISAL OF THE HUMAN IN THE CONDITIONS ANTARCTIC REGION***L.P. Zabrodina, V.I. Sukhorukov, Ye.V. Moiseyenko, V.P. Semeniyc, K.N. Danilenko***

Researches are conducted with participation winterers in Antarctic. It is shown that the preliminary training magnetic stimulation positively influences on the processes of adaptation of the human to the extreme factors of Antarctic Region.

Key words: adaptation, magnetic stimulation, training, extreme terms.

Поступила 09.04.09

ЭФФЕКТ АНТИЦИПАЦИИ ПРИ НАСЛЕДОВАНИИ ПСОРИАЗА

А.М. Федота, А.И. Безродная, Е.И. Винокурова, Л.А. Атраментова

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Рассмотрен эффект антиципации при исследовании псориаза. Среднее значение показателя относительной антиципации составляет 20,4 %. В различных родственных парах этот показатель варьирует и более выражен в парах «родитель-потомок» с обычной формой псориаза по сравнению с артропатической формой.

Ключевые слова: псориаз, антиципация, возраст манифестации, родитель, потомок.

Генетические исследования псориаза показали его мультифакториальную природу [1–6]. Мультифакториальные заболевания характеризуются клиническим полиморфизмом, который зависит от возраста манифестации. Этот показатель является важной биологической характеристикой, поскольку отражает определенные этапы онтогенетического развития человека. За контроль той или иной функции организма в разные периоды жизни могут быть ответственны одни и те же или разные генетические системы. Поэтому генетический анализ возраста манифестации заболевания может явиться ключом к пониманию генетической природы клинического полиморфизма [7]. Обычно ранний возраст манифестации заболевания с генетической компонентой сопряжен с более тяжелым течением [8]. Так, нарушения обменных процессов в крови и коже больных псориазом предшествуют клиническим проявлениям заболевания. Такие отклонения выявляют и у клинически здоровых родственников, не доживших до возраста манифестации псориаза [9]. Более раннее начало заболевания с большей прогрессивностью у потомков по сравнению с родителями обозначается как «антиципация». Молекулярной основой для антиципации является накопление тринуклеотидных повторов в ряде поколений [10, 11]. Антиципация отмечена при разных мультифакториальных заболеваниях [12–14]. При раке легкого разница в возрасте манифестации пары «родитель-потомок» составляет 11,3 года [10], раке желудка и кишечника – 4 года [10], меланоме кожи – 19 лет [11]. Высокая наследуемость возраста манифестации мультифакториальных заболеваний [15, 16] позволяет оценивать возможные сроки проявления болезни у родственников, что можно учитывать для прогнозирования риска заболевания.

Целью настоящей работы было изучение возраста манифестации псориаза в родословных больных Харькова и Харьковской области.

Материал и методы. Сбор генеалогических данных проводился в Харьковском обла-

стном клиническом кожно-венерологическом диспансере № 1. Была отобрана генеалогическая информация о 383 больных псориазом, среди них 189 женщин в возрасте 25–70 лет и 194 мужчины в возрасте 20–91 год. Фенотипы пробандов и родственников оценивали на основании медицинской документации. В 67 родословных имелась информация о возрасте манифестации заболевания у пробандов и их родителей, в 58 – у родителя и потомка была обычная форма псориаза, в 9 родословных родители имели артропатическую форму псориаза, а потомок – обычную.

Проверка распределения дат на соответствие нормальному закону проведена с помощью метода Шапиро–Уилка [17]. Вычислены среднее значение возраста манифестации псориаза (x), стандартное отклонение (S), средняя разница возраста манифестации (d) у родителей и потомков [18], а также показатель, указывающий на степень антиципации [15]. При изучении манифестации псориаза за одинаковый возраст манифестации у родителя и потомка был принят совпадающий возраст ($x \pm 1$) год.

Результаты и их обсуждение. Сравнение возраста манифестации у пробандов и их больных родителей показало, что в большинстве случаев (71,6 %) заболевание у потомка начинается в более раннем возрасте, то есть наблюдается эффект антиципации (табл. 1). Это явление чаще наблюдается у дочерей (84,57 %), чем у сыновей (63,4 %, $p < 0,05$), и такая тенденция сохраняется и при учете пола передающего родителя. Если больна мать, то антиципация отмечается у 71,4 % дочерей, а если болен отец, то в 89,4 % ($p < 0,05$) случаев. В 20,9 % родственных пар заболевание у потомка начинается примерно в таком же возрасте, что и у родителя, а в 7,5 % пар потомок заболевает позже, чем его родитель.

Псориаз у пробандов начинается в среднем в 20,8 лет, у родителей – в 31 год ($p < 0,05$), табл. 2. При учете пола передающего родителя средний возраст манифестации псориаза в парах «мать-потомок» составляет 32,8 лет

Таблиця 1. Распределение родственных пар по возрасту манифестации псориаза, %

Тип пар	n	Соотношение возраста манифестации псориаза у родителя и потомка		
		P>П	P<П	P=П
Родитель–потомок	67	71,6	7,5	20,9
Родитель–дочь	26	84,7	3,8	11,5
Родитель–сын	41	63,4	9,8	26,8
Мать–дочь	7	71,4	0	28,6
Мать–сын	18	66,6	5,6	27,8
Отец–дочь	19	89,4	5,3	5,3
Отец–сын	23	61,0	13,0	26,0
Мать–потомок	25	68,0	4,0	28,0
Отец–потомок	42	73,8	9,5	16,7

Примечание. n – количество пар родственников, P – возраст манифестации заболевания у родителя, П – то же у потомка

для матерей и 24,9 для потомков, в парах «отец–потомок» – 29,9 лет для отцов и 21,4 года для потомков.

Разница возраста манифестации заболевания в парах «родитель–потомок» не зависит от пола передающего родителя и от пола потомка и составляет 9,1–11,2 года (табл. 3). Данный показатель не зависит от пола передающего родителя ($p<0,05$) и составляет для пар «мать–потомок» 9,2 года и для пар «отец–потомок» 10,9 лет. Также разница возраста манифестации не зависит от пола потомка ($p<0,05$), составляя для пар «родитель–дочь» 10,6 лет и «родитель–сын» 9,9 лет.

Среднее значение показателя относительной антиципации (А) составляет 20,4 % (табл. 4). В различных родственных парах этот показатель варьирует от 1,3 до 33,6 %. Показатель относительной антиципации более выражен в парах «родитель–потомок» с обычной формой псориаза по сравнению с парами, имеющими артропатическую форму. В парах «родитель–потомок» с обычной формой псо-

Таблиця 2. Средний возраст манифестации псориаза

Родственные пары	n	Средний возраст манифестации			
		родитель		потомок	
		$x \pm S_x$	S	$x \pm S_x$	S
Родитель–потомок	67	30,0±1,3	10,4	20,8±1,2	9,6
Родитель–дочь	26	29,5±1,8	9,0	19,2±1,6	8,0
Родитель–сын	41	30,1±1,6	10,2	23,8±1,5	9,6
Мать–дочь	7	26,0±1,4	7,0	16,8±1,8	9,0
Мать–сын	18	35,4±2,6	10,9	28,0±2,5	10,5
Отец–дочь	19	30,8±2,2	9,7	20,1±1,8	7,9
Отец–сын	23	29,2±1,9	9,1	22,6±1,7	8,1
Мать–потомок	25	32,8±2,2	11,0	24,9±2,3	11,5
Отец–потомок	42	29,9±1,4	9,1	21,4±1,3	8,5

Таблиця 3. Средняя разница возраста манифестации заболевания у родителя и потомка

Родственные пары	Форма псориаза					
	все формы		обычная		артропатическая	
	n	$d \pm S_d$	n	$d \pm S_d$	n	$d \pm S_d$
Родитель–потомок	67	10,2±1,0	58	10,7±1,0	9	7,7±3,8
Родитель–дочь	26	10,6±1,7	20	11,3±1,5	6	8,5±5,7
Родитель–сын	41	9,9±1,2	38	10,3±1,2	3	6,0±3,6
Мать–дочь	7	9,1±3,5	5	12,6±3,8	2	0,5±0,5
Мать–сын	18	9,3±1,6	17	9,0±1,7	1	–
Отец–дочь	19	11,2±2,0	15	11,6±2,2	4	12,5±7,9
Отец–сын	23	10,6±1,8	21	10,8±1,4	2	2,5±1,5
Мать–потомок	25	9,2±1,5	22	9,9±1,5	3	4,7±4,2
Отец–потомок	42	10,9±1,3	36	11,2±1,3	6	9,2±5,4

Таблиця 4. Показатель степени антиципации для возраста манифестации заболевания у родителя и потомка, %

Родственные пары	Форма псориаза					
	все формы		обычная		артропатическая	
	n	A±S _A	n	A±S _A	n	A±S _A
Родитель–потомок	67	20,4±2,1	58	20,9±2,0	9	16,9±7,9
Родитель–дочь	26	24,0±4,1	20	25,3±3,9	6	19,8±12,0
Родитель–сын	41	17,7±2,0	38	18,4±2,2	3	11,2±5,5
Мать–дочь	7	24,4±10,5	5	33,6±12,5	2	1,3±1,2
Мать–сын	18	15,7±3,0	17	15,4±3,1	1	–
Отец–дочь	19	22,8±4,1	15	22,3±3,4	4	29,1±16,5
Отец–сын	23	19,5±2,8	21	21,1±2,9	2	6,5±4,6
Мать–потомок	25	18,4±3,6	22	19,9±3,9	3	7,7±6,5
Отец–потомок	42	21,7±2,5	36	21,6±2,2	6	21,6±11,1

риаз значение A находится в пределах 15,4–33,6 %, в парах с артропатической формой псориаза 1,3–21,6 %. Это позволяет считать, что более «агрессивной» формой псориаза является обычная, поскольку наличие ее у родителя провоцирует более раннее начало заболевания у потомства, однако это наблюдение требует более тщательного анализа.

Для обсуждения причин по преимуществу более раннего начала псориаза у потомства

по сравнению с родителями можно привлечь данные, полученные при исследовании этого явления при других заболеваниях. Так, молекулярно-генетические исследования показали, что причиной антиципации при нейрогенеративных заболеваниях являются экспансии тринуклеотидных повторов, происходящие в гаметогенезе. В последующих исследованиях следует изучить механизм отмеченной нами антиципации при псориазе.

Литература

1. Яговник Н.З. Пентозофосфатный путь превращения углеводов в коже больных псориазом. Вестн. дерматол. и венерол. 1982; 11: 9–13.
2. Тумаркин Б.М., Тумаркин М.Б. Псориаз у обоих супругов и заболеваемость потомства. Вестн. дерматол. и венерол. 1973; 1: 22–27.
3. Рыжко П.П., Федота А.М., Воронцов В.М. Генодерматозы: буллезный эпидермолиз, ихтиоз, псориаз. Харьков: Фолио, 2004. 334 с.
4. Федота А.М. Генетическое исследование псориаза: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Харьков, 1997. 18 с.
5. Рыжко П.П., Федота А.М., Воронцов В.М. Генетичне дослідження генодерматозів у харківській популяції: Матер. III з'їзду медичних генетиків України. Львів, 2002: 77.
6. Рыжко П.П., Федота А.М., Атраментова Л.А. и др. К вопросу генетического прогноза развития псориаза: 36. наук. праць «Сучасні проблеми в дерматології, косметології та управління охороною здоров'я». Харків: Основа, 1998. Вип. 2: 137–145.
7. Сергеев А.С. Генетический анализ структуры predisposition к сахарному диабету. Генетика 1983; 19, 9: 1551–59.
8. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М.: Медицина, 1997. 287 с.
9. Беляев Г.М., Рыжко П.П. Псориаз. Псориазическая артропатия (Этиология, патогенез, диагностика, лечение, профилактика). М.: «Медпресс-информ», 2005: 56–59.
10. Иллариошкин С.Н. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование. М.: МИА, 2004. 207 с.
11. Paterson A.D., Kennedy J.L., Petronis A. Evidence for genetic anticipation in non-mendelian diseases. Am. J. Hum. Genet. 1996; 59, 1: 264–268.
12. Horwitz Marshall, Goode Ellen L., Jarvik Gail P. Anticipation in familial leukemia. Am. J. Hum. Genet. 1996; 59, 5: 990–998.
13. Melniss Meivin G. Anticipation: An old idea in new genes. Ibid: 973–979.
14. Shugart Y. Genetic anticipation in familial Hodgkin's disease. Ann. Hum. Genet. 1998; 62, 5: 461–462.
15. Атраментова Л.А., Беляева Л.В. Корреляция между родственниками по возрасту манифестации рака легкого и рака толстого кишечника. Генетика 2003; 39, 12: 1702–09.
16. Гарькавцева Р.Ф., Ситникова Т.С., Казубская Т.П. и др. Клинико-генетические аспекты меланомы кожи. I. Распространенность, семейное изучение, генетическая гетерогенность. Генетика 1995; 31, 11: 1557–61.

17. *Rees D.G.* Essential Statistics. London, Chapman Hall, 1995.

18. *Лакин Г.Ф.* Биометрия М.: Высш. шк., 1990. 352 с.

ЕФЕКТ АНТИЦИПАЦІЇ ПРИ УСПАДКУВАННІ ПСОРИАЗУ

О.М. Федота, А.І. Безродна, К.І. Винокурова, Л.О. Атраментова

Розглянутий ефект антиципації при дослідженні псоріазу. Середнє значення показника відносної антиципації складає 20,4 %. В різноманітних родинних парах цей показник варіює та більш виражений у парах «батьки–нащадки» зі звичайною формою псоріазу в порівнянні з артропатичною формою.

Ключові слова: псоріаз, антиципація, вік маніфестації, батьки, нащадки.

ANTICIPATION EFFECT AT THE HEREDITARY OF PSORIASIS

A.M. Fedota, A.I. Bezrodnaya, Ye.I. Vinokurova, L.A. Atramentova

The anticipation effect at the research of psoriasis is observed. Average value of an indicator relative anticipation makes 20,4 %. In various related steams this indicator varies and is more expressed in steams «parent–descendant» with the usual form of psoriasis in comparison with arthropathia form.

Key words: psoriasis, anticipation, age of demonstration, parent, descendant.

Поступила 18.02.09

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ, АНТИПСИХОТИЧЕСКАЯ И ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ 4-НИТРО-N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

В.Е. Кашута

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Проведено экспериментальное исследование антипсихотической и психостимулирующей активности замещенных 4-нитро-N-фенилантраниловой кислоты по тесту взаимодействия с барбитуратами. Большинство исследуемых веществ потенцируют снотворное действие этиминал-натрия. Наибольшую антипсихотическую активность проявило соединение 6, которое увеличивает продолжительность этиминал-натриевого сна у крыс на 86,0 %. Замещенные 4-нитро-N-фенилантраниловой кислоты являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе высокоактивных веществ, обладающих антипсихотической и психостимулирующей активностью.

Ключевые слова: новые органические вещества, синтез, токсичность, антипсихотический эффект.

Важной проблемой фармакологии является поиск новых нейротропных препаратов для лечения заболеваний в неврологии и психиатрии, сопровождающихся психомоторным возбуждением и проявлением агрессивности [1]. По современным представлениям механизм действия нейротропных препаратов обусловлен их общими нейрохимическими реакциями, заключающимися в способности избирательно блокировать D_2 -дофаминовые рецепторы различных отделов головного мозга [2, 3]. Хлорпромазин при лечении шизофрении способствует увеличению утилизации реактивного кислорода и, таким образом, оказывает антиокислительный эффект [4].

Достижением психофармакологии последнего десятилетия стало появление нового поколения антипсихотических препаратов: рисперидона, оланзапина и других [2, 5, 6]. Рисперидон блокирует 5-HT₂-серотониновые, D_2 -дофаминовые, α -адренорецепторы и H_1 -гистаминовые рецепторы [7, 8]. Обладая мощным антипсихотическим эффектом, он реже вызывает экстрапирамидные расстройства, эффективен при лечении шизофрении и резистентных состояниях к нейролептикам [9, 10].

Однако, несмотря на эффективность антипсихотических средств, клинические данные свидетельствуют о проявлении побочных эффектов: экстрапирамидных расстройств, ортостатической гипотензии, сонливости, холестатической желтухи, тахикардии, диспептических явлений и др. [2].

В создании новых лекарственных препаратов, оказывающих регулирующее влияние на функциональное состояние ЦНС, основная роль принадлежит синтезу новых органиче-

ских веществ, в частности производных N-фенилантраниловой кислоты.

Целью работы было исследование острой токсичности, антипсихотической и психостимулирующей активности в ряду замещенных 4-нитро-N-фенилантраниловой кислоты.

Материал и методы. Объектом исследования служили 8 синтезированных соединений в ряду замещенных 4-нитро-N-фенилантраниловой кислоты. Структура веществ подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрических методов исследования, встречным синтезом, а чистоту контролировали методом тонкослойной хроматографии. Острую токсичность замещенных 4-нитро-N-фенилантраниловой кислоты изучили в опытах на интактных белых мышах массой 18–23 г. LD_{50} вычисляли по методу Кербера [11]. Антипсихотическую и психостимулирующую активность изучали по тесту взаимодействия замещенных 4-нитро-N-фенилантраниловой кислоты (соед. 1–8) с барбитуратами. Исследования выполнены на крысах линии Вистар массой 140–180 г. Контрольным животным внутрибрюшинно вводили этиминал-натрий в дозе 30 мг/кг, и продолжительность сна этой группы крыс принимали за 100 %. Исследуемые вещества вводили внутрибрюшинно в дозе 0,05 LD_{50} . Спустя 30 мин крысам внутрибрюшинно вводили этиминал-натрий в дозе 30 мг/кг. О продолжительности барбитурового сна судили по времени, в течение которого крысы находились в боковом положении с момента потери рефлекса переворачивания [3, 11]. В качестве эталонных препаратов сравнения использовали ами-

назин и кофеин-бензоат натрия [11]. При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях согласно с нормами и принципами Директив Совета ЕС по вопросам защиты позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей [12]. Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента [2].

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов изучения острой токсичности показал, что большинство замещенных 4-нитро-N-фенилантраниловой кислоты относятся к малотоксичным веществам (табл. 1). Наименее токсичным оказалось соединение 8 – 3-хлор-4-нитро-N-фенилантраниловая кислота, ЛД₅₀ которого равна 247,5 мг/кг. Следует отметить, что перемещение в фенильном фрагменте атома хлора с 3-го (соед. 8) во 2-е положение (соед. 4) приводит к повышению токсичности в 1,4 раза. Острая токсичность повышается в 1,9 раза при введении в 3-е положение фенильного фрагмента вместо атома хлора (соед. 8) 3-метоксильного радикала. Наиболее токсичным в ряду 4-нитро-N-фенилантраниловой

кислоты оказалось соед. 6 (3,4-диметил-4-нитро-N-фенилантраниловая кислота), ЛД₅₀ которого равна 49,0 мг/кг.

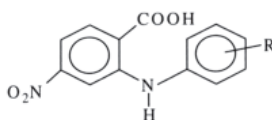
Анализ результатов изучения антипсихотической и психостимулирующей активности (табл. 2) показал, что в ряду замещенных 4-нитро-N-фенилантраниловой кислоты выраженный антипсихотический эффект выявили соединения 1, 2, 3, 6 и 7, которые вызывают увеличение продолжительности этаминал-натриевого сна у крыс на 32,2–86,0 %. Наибольший антипсихотический эффект оказывало соед. 6, которое в дозе 2,45 мг/кг вызывало увеличение продолжительности этаминал-натриевого сна на 86,0 % и превосходило действие аминазина на 16,5 %. Замена в фенильном фрагменте молекулы 4-нитро-N-фенилантраниловой кислоты 3,4-диметильного (соед. 6) радикала на атом водорода (соед. 1), 3-метоксигруппу (соед. 7), 2-метоксильный (соед. 2) и 2-метильный (соед. 3) заместители приводит к уменьшению антипсихотического эффекта данных веществ.

Введение во 2-е или 3-е положение фенильного фрагмента молекулы 4-нитро-N-фенилантраниловой кислоты атома хлора (со-

Таблица 1. Параметры острой токсичности 4-нитро-N-фенилантраниловой кислоты

Номер соединения	R	ЛД ₁₆	ЛД ₅₀	ЛД ₈₄
1	Водород	115,0	138,0±7,9	170,0
2	2-Метокси	128,0	157,4±11,2	198,0
3	2-Метил	207,0	231,0±9,6	265,0
4	2-Хлор	165,0	180,0±6,3	201,0
5	2-Нитро	123,0	161,0±9,8	195,3
6	3,4-Диметил	31,0	49,0±4,1	60,0
7	3-Метокси	106,0	128,0±7,1	150,4
8	3-Хлор	221,0	247,5±8,9	274,5

Таблица 2. Влияние замещенных N-фенилантраниловой кислот на продолжительность этаминал-натриевого сна у крыс (n=7)



Номер соединения или вещество	Доза, мг/кг	Продолжительность сна, мин		В % к контролю
		M±m	доверительный интервал при p=0,05	
1	6,90	140,5±3,1	128,5÷152,5	148,6
2	7,87	128,4±4,2	116,4÷140,4	135,8
3	11,55	124,9±3,7	112,9÷136,9	132,2
4	9,00	81,3±4,4	69,8÷93,8	86,5
5	8,05	111,8±3,3	99,8÷123,8	118,3
6	2,45	175,8±6,2	163,8÷187,3	186,0
7	6,40	135,6±4,7	123,6÷147,6	143,4
8	12,37	80,8±4,5	68,8÷92,8	85,5
Аминазин	5,00	160,5±3,1	148,5÷172,5	169,8
Кофеин-бензоат натрия	10,0	65,4±2,7	53,4÷77,4	69,2
Контроль	–	94,5±4,9	82,5÷106,5	100

единения 4, 8) приводит к уменьшению длительности этаминал-натриевого сна и проявлению психостимулирующего эффекта. Психостимулирующая активность соединений 4 и 8 уступает действию кофеин-бензоат натрия.

Выводы

1. Наибольшую антипсихотическую активность проявило соед. 6, которое в дозе

2,45 мг/кг увеличивает продолжительность этаминал-натриевого сна у крыс на 86,0 %.

2. Замещенные 4-нитро-N-фенилантраниловой кислоты являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе высокоактивных фармакологических веществ.

Литература

1. Арана Д. Фармакотерапия психических расстройств: Практ. справочн. руководство: Пер. с англ. М.: Бином, 2004. 415 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд. М.: Новая волна, 2008. 1206 с.
3. Guevara E.A., de Lourdes Barriviera M., Hasson-Voloch A., Louro S.R. Chlorpromazine binding to Na⁺, K⁺-ATPase and photolabeling: involvement of the ouabain site monitored by fluorescence. *Photochem. Photobiol.* 2007; 83, 4: 914–919.
4. Ximenes V.F., Rodrigues A.P., Cabello C. et al. The co-catalytic effect of chlorpromazine on peroxidase-mediated oxidation of melatonin: enhanced production of N₁-acetyl-N₂-formyl-5-methoxykynuramine. *J. Pineal. Res.* 2008; 44, 2: 115–120.
5. Halici Z., Keles O.N., Unal D. et al. Chronically administered risperidone did not change the number of hepatocytes in rats: a stereological and histopathological study. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2008; 102, 5: 426–432.
6. Escobar R., San L., Perez V. et al. Effectiveness results of olanzapine in acute psychotic patients with agitation in the emergency room setting: results from NATURA study. *Actas. Esp. Psiquiatr.* 2008; 36, 3: 151–157.
7. Erdogan A., Atasoy N., Akkurt H. et al. Risperidone and liver function tests in children and adolescents: a short-term prospective study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2008; 32, 3: 849–857.
8. Mei Han, Chao Deng, Thomas H.J. Burne et al. Short- and long-term effects of antipsychotic drug treatment on weight gain and H1 receptor expression. Lilly Research Laboratories. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33, 5: 569–580.
9. Yevtushenko O.O., Cooper S.J., O'Neill R. et al. Influence of 5-HT_{2C} receptor and leptin gene polymorphisms, smoking and drug treatment on metabolic disturbances in patients with schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 2008; 192, 6: 424–428.
10. Keane M.A., James J.E., Hogan M.J. Effects of dietary caffeine on topographic EEG after control for withdrawal and withdrawal reversal. *Neuropsychobiology* 2007; 56, 4: 197–207.
11. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. М., 2000. 352 с.
12. Доклінічні дослідження лікарських засобів. За ред. О.В. Стефанова. К.: Авіценна, 2001. 528 с.

ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ, АНТИПСИХОТИЧНА І ПСИХОСТИМУЛЮЮЧА АКТИВНІСТЬ ЗАМІЩЕНИХ 4-НІТРО-N-ФЕНІЛАНТРАНИЛОВОЇ КИСЛОТИ

В.С. Кашута

Проведено експериментальне дослідження антипсихотичної і психостимулюючої активності по тесту взаємодії з барбітуратами. Більшість досліджуваних речовин потенціюють снодійну дію етамінал-натрію. Найбільшу антипсихотичну активність виявила сполука 6, яка збільшує тривалість етамінал-натрієвого сну у щурів на 86,0 %. Заміщені 4-нітрит-N-фенілантранілової кислоти є перспективною групою органічних речовин для подальшого проведення синтезу та фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі високоактивних речовин, що володіють антипсихотичною і психостимулюючою активністю.

Ключові слова: нові органічні речовини, синтез, токсичність, антипсихотичний ефект.

ACUTE TOXICITY, ANTIPSYCHOTIC AND PSYCHOSTIMULATION OF SUBSTITUTED 4-NITRO-N-PHENILANTHRANILIC ACIDS

V.Ye. Kashuta

An experimental study of antipsychotic activity and psychostimulation to test the interaction of barbiturates. Most of the investigated substances potentiate drowse ethaminal sodium. The most antipsychotic activity of compound 6 showed that increased the duration ethaminal-sodium sleep in rats by 86,0 %. Substituted 4-nitro-N-phenilanthranilic acid is a promising group of organic substances for the continuation of the synthesis and pharmacological screening in order to create on their basis highly substances with antipsychotic and psychostimulation activity.

Key words: new organic substance, fusion, toxicity, antipsychotic effect.

Поступила 24.04.09

ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ УЧАСТІ МОНОАМІНЕРГІЧНИХ СИСТЕМ В РЕАЛІЗАЦІЇ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЇ ДІЇ ПІРОДАЗОЛУ В ПОРІВНЯННІ З КЕТОРОЛАКОМ

О.Є. Ядловський

ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України», м. Київ

На моделях оцтовокислих корчів і tail-flick вивчено вплив модуляторів адренергічної системи на анальгезію піродазолу і кеторолаку. Отримані дані вказують на можливість участі адренергічного компонента у знеболювальній дії анальгетиків.

Ключові слова: піродазол, кеторолак, ноцицепція, адренергічна система.

Проблема болю та знеболювання займає одне з центральних місць у сучасній медицині та біології і є предметом багатьох мультидисциплінарних досліджень [1–3]. Специфічна фармакокорекція болю здійснюється препаратами наркотичних і ненаркотичних анальгетиків і нестероїдних протизапальних препаратів [4, 5]. На сьогодні немає знеболюючого засобу, який би оптимально задовольняв вимогам клініки із-за недостатньої ефективності та/чи побічних ефектів [4, 5]. Тому актуальним є пошук нових анальгетиків, що мають перевагу перед існуючими за ефективністю та/чи безпекою. В інституті зараз проводяться комплексні дослідження зі створення нового неопіоїдного анальгетика піродазолу. Із даних літератури відомо, що катехоламінергічні механізми беруть участь у формуванні реакції на біль і відносяться до числа ендогенних антиноцицептивних систем [6–8]. Описано участь катехоламінергічних систем у формуванні перцепційного та центрального компонентів больової реакції при термічній та електричній ноцицептивній стимуляції, механізмах опіатної та акупунктурної анальгезії [9]. Тому метою нашого дослідження було вивчення впливу адренергічних засобів на антиноцицептивний ефект піродазолу.

Матеріал і методи. Фармакологічний аналіз участі моноамінергічних систем в дії кеторолаку і піродазолу здійснений в дослідах на білих нелінійних мишах-самцях і щурах-самцях масою відповідно (20±2) і (120±10) г. Піродазол вводився внутрішньошлунково у вигляді водно-спиртової емульсії в дозі 0,7 мг/кг. В якості препарату порівняння використовувався кеторолак, який також вводився внутрішньошлунково у тій же дозі. В якості фармакологічних аналізаторів моноамінергічних систем використані резерпін (2,5 мг/кг, внутрішньочеревно), норадреналін (15 мкг/100 г, інтрацеребрально), серотонін (50 мкг/100 г,

інтрацеребрально), 5-гідрокси-L-триптофан (50 мг/кг внутрішньочеревно), L-ДОФА (100 мг/кг, внутрішньочеревно). При використанні резерпіну знижувалась функціональна активність моноамінергічних систем внаслідок спустошення лабільних депо моноамінів у різних тканинах, у тому числі у структурах ЦНС. Використанням агоністів рецепторів (норадреналін, серотонін) або їх попередників (попередник дофаміну – L-ДОФА, попередник серотоніну – 5-гідрокси-L-триптофан) досягалось підвищення функціональної активності моноамінергічних систем. Про участь моноамінергічних систем в анальгезуючій дії неопіоїдних анальгетиків (кеторолак, піродазол) судили за здатністю вибраних аналізаторів модулювати антиноцицептивну дію препаратів. Антиноцицептивний ефект вивчали на моделі вісцерального болю (оцтовокислі корчі) [10] і термічної ноцицептивної стимуляції tail-flick [11]. Отримані дані статистично обробляли [12].

Результати та їх обговорення. Як показали експерименти, на моделі вісцерального болю кеторолак і піродазол при внутрішньошлунковому введенні мишам проявляють значний та близький за величиною анальгезуючий ефект (зменшують число корчів на 42,6 і 59,9 % відповідно), табл. 1. Резерпін у тест-дозі 2,5 мг/кг суттєво перевищує за антиноцицептивною активністю досліджувані неопіоїдні анальгетики – зменшує число корчів на 93,1 %. При введенні тваринам піродазолу разом з резерпіном реєструється анальгезуючий ефект, близький до такого, як при дії резерпіну (92,5 %), тобто, можливо, резерпін і піродазол на даній моделі ноцицептивної стимуляції можуть виступати в якості антагоністів. У той же час при поєднаному використанні кеторолаку і резерпіну має місце підвищення антиноцицептивного ефекту (92,1 %).

Таблиця 1. Аналгезуюча активність кеторолаку та піродазолу на моделі корчів, викликаних оцтовою кислотою під впливом резерпіну, L-ДОФА та 5-гідрокси-L-триптофану

Препарат	Кількість корчів ($M \pm m$) у тварин дослідної групи (n=6)	Процент інгібіції числа корчів
Кеторолак	20,50 \pm 3,87	-42,6*
Піродазол	14,30 \pm 3,87	-59,9*
Резерпін	2,50 \pm 1,29	-93,1*
L-ДОФА	17,50 \pm 2,42	-51,0*
5-гідрокси-L-триптофан	14,80 \pm 3,87	-58,5*
Резерпін+кеторолак	0,67 \pm 0,32	-92,1* [#]
Резерпін+піродазол	2,66 \pm 1,13	-92,5*
L-ДОФА+кеторолак	14,20 \pm 3,71	-60,3*
L-ДОФА+піродазол	15,00 \pm 5,97	-58,0*
5-гідрокси-L-триптофан+кеторолак	12,80 \pm 4,98	-64,1*
5-гідрокси-L-триптофан+піродазол	5,67 \pm 3,71	-84,1* [#]

Примітки: 1. Кількість корчів у тварин контрольної групи (n=20) складає 35,70 \pm 3,97 в усіх випадках.

2. $p \leq 0,05$; * достовірно в порівнянні з контролем; [#] в порівнянні з групою, яка отримувала резерпін.

На відміну від результатів, які отримані на моделі вісцерального болю, при термічній ноцицептивній стимуляції (метод tail-flick) резерпін антиноцицептивної дії не виявляє та одночасно нівелює аналгезуючі ефекти кеторолаку та піродазолу (табл. 2). В цілому можна заключити, що зниження функціональної активності моноамінергічних систем супроводжується модуляцією неопіатної аналгезії, отже, моноамінергічні механізми вносять певний вклад в антиноцицептивну дію вказаних препаратів.

При активації адренергічних систем мозку інтрацеребральним введенням норадреналіну реєструється його короточасний аналгезуючий ефект в тесті tail-flick. На цій моделі ноцицептивної стимуляції, яка відображає перцепційний компонент больової реакції, поєднане використання норадреналіну та піродазолу супроводжується усуненням як аналгезуючого ефекту даних препаратів, так і ефекту норадреналіну (табл. 2). Поряд з цим, в даному тесті введення кеторолаку після інтрацеребрального введення норадреналіну суп-

Таблиця 2. Аналгезуюча активність кеторолаку та піродазолу при стимуляції методом tail-flick окремо та при дії резерпіну, норадреналіну та серотоніну

Препарат (кількість тварин)	Вихідне значення, ($M \pm m$) с	Процент зміни до вихідного через період часу, хв			
		30	60	90	120
Кеторолак (8)	5,04 \pm 0,26	+48,2*	+18,7	+14,9	+33,7
Піродазол (8)	4,31 \pm 0,21	+36,4*	+37,0*	+20,6	+47,2*
Резерпін (9)	5,82 \pm 1,69	-5,8	-7,4	+29,1	+29,0
Норадреналін (15)	4,85 \pm 0,49	+62,5*	+40,6	+34,4	+38,8
Серотонін (15)	5,42 \pm 0,30	+35,2*	+20,3	+13,5	+21,8
Резерпін+кеторолак (5)	7,42 \pm 1,40	-26,1	-12,5	-26,8	-0,8
Резерпін+піродазол (5)	5,52 \pm 1,19	-20,6	-11,8	+24,2	-16,8
Норадреналін+кеторолак (5)	4,68 \pm 0,67	+106,6*	+101,2*	+113,5*	+100,4*
Норадреналін+піродазол (5)	4,14 \pm 0,29	+13,5	+30,7	+36,2	+60,6*
Серотонін+кеторолак (5)	4,56 \pm 0,61	+66,7*	+35,7	+46,3*	+14,9
Серотонін+піродазол (5)	4,91 \pm 0,69	+14,1	+47,5*	-	+87,4*

Примітка. * $p \leq 0,05$; достовірно в порівнянні з вихідним значенням

роводжується ефектом, близьким до сумачії. Крім цього, в даних умовах експерименту анальгезуюча дія кеторолаку пролонгується.

L-ДОФА, який є попередником дофаміну, який, у свою чергу, є попередником норадреналіну, викликає анальгезію у тварин з вісцеральним болем (див. табл. 1). При цьому анальгезуючий ефект L-ДОФА близький до антиноцицептивного ефекту кеторолаку і піродазолу на даній моделі ноцицептивної стимуляції. При поєднаному використанні L-ДОФА та сполук, що тестуються, реєструється анальгезуючий ефект, близький до анальгезуючого ефекту цих речовин окремо, що свідчить про антагонізм в дії L-ДОФА та досліджуваних неопіоїдних анальгетиків на больову чутливість.

При підвищенні функціональної активності серотонінергічної системи, яке досягається інтрацеребральним введенням серотоніну, спостерігається анальгезія в тесті tail-flick (табл. 1). Анальгезуючий ефект короткочасний – реєструється протягом 45 хв після введення. При поєднаному використанні серотоніну і піродазолу анальгезія розвивається більш повільно. При використанні лише піродазолу значущий анальгезуючий ефект реєструється вже через 30 хв після введення та утримується приблизно на одному й тому ж рівні протягом 2 год спостереження. При поєднаному використанні піродазолу з серотоніном значущий анальгезуючий ефект розвивається лише до 60 хв, тобто після закінчення періоду, в який реєструється анальгезуюча дія серотоніну. Через 2 год антиноцицептивний ефект сукупного застосування піродазолу та серотоніну перевищує знеболювальний ефект

піродазолу майже в 1,85 рази (табл. 2). У той же час поєднане використання серотоніну і кеторолаку дає більш виразний анальгезуючий ефект, ніж використання окремих речовин.

Як показали експерименти (табл. 2), на моделі вісцерального болю попередник серотоніну – 5-гідрокси-L-триптофан проявляє анальгетичний ефект на рівні 58,5 %, який є близьким до антиноцицептивного ефекту кеторолаку і піродазолу на даній моделі ноцицептивної стимуляції. При поєднаному використанні 5-гідрокси-L-триптофану та кеторолаку реєструється анальгетичний ефект, близький до такого, який реєструється при використанні кожної з цих речовин окремо. При введенні піродазолу на фоні введення 5-гідрокси-L-триптофану має місце підвищення анальгезуючого ефекту (табл. 2).

В цілому отримані дані вказують на можливість участі моноамінергічних систем в анальгезуючій дії кеторолаку і піродазолу. Отримані суперечливі дані про характер взаємодії кеторолак – піродазол з моноамінергічними системами, мабуть, обумовлені як особливостями дії препаратів на ці системи, так і особливостями функціонування цих систем при різних видах ноцицептивної стимуляції.

Висновки

1. На фоні спустошення моноамінергічних депо резерпіном на моделі спінальної анальгезії tail-flick відсутній антиноцицептивний ефект піродазолу та кеторолаку.

2. Введення попередника дофаміну L-ДОФА істотно не впливає на антиноцицептивний ефект піродазолу і кеторолаку.

Література

1. Брагин Е.О. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности. М.: Медицина, 1991. 248 с.
2. Кай Бруне. Нестероидные противовоспалительные средства как анальгетики. Pharmmedicum 1995; 1: 5–7.
3. Чурюканов В.В. Нейрохимический анализ и фармакологическая регуляция кортикофугальных механизмов контроля ноцицептивных сигналов в афферентных путях. Эксперим. и клин. фармакол. 2003; 66, 2: 19–23.
4. Каннер Р. Секреты лечения боли. Пер. с англ. М.: БИНОМ, 2006. 400 с.
5. Goodman A., Gilman L. The pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. N.Y.: McGraw-Hill 1996; 27: 836–932.
6. Зайцев А.А. Центральные адренопозитивные средства как представители нового класса неопиатных анальгетиков. Фармакол. и токсикол. 1991; 1: 4–8.
7. Катина И.Е., Крылов Б.В., Хрусталева Р.С. и др. Влияние клонидина на потенциалзависимые натриевые токи сенсорных нейронов. Бюл. эксперим. биологии и медицины 2005; 139, 1: 44.
8. Шатиркіна Т.В. Катехоламінергічні механізми знеболюючої дії неопіоїдних анальгетиків: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2002. 20 с.
9. Aubin N., Curet O., Deffois A. Aspirin and salicylate protect against MPTP – induced dopamine depletion in mice. J. Neurochem. 1998; 71, 4: 1635–42.
10. Wood R.L. Animal models in analgesic testing. Analgesics: Neurochemical, Behavioral and Clinical Perspectives. Eds: M. Kuhar, J. Pasternak. N.Y.: Raven Press 1991; 42: 74.
11. Komlos E., Porsres J., Knole J. Morfin – prostigmin synergismus. Az. Acta Physiologica. Acad. Scient. Hungariae 1950; 1: 77–83.
12. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистика в науке и бизнесе. К.: Морион, 2002. 640 с.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ УЧАСТИЯ МОНОАМИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ В РЕАЛИЗАЦИИ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ПИРОДАЗОЛА В СРАВНЕНИИ С КЕТОРОЛАКОМ***О.Е. Ядловский***

На моделях уксуснокислых корчей и tail-flick изучено влияние модуляторов адренергической системы на анальгезию пиродазола и кеторолака. Полученные данные указывают на возможность участия адренергического компонента в обезболивающем действии анальгетиков.

Ключевые слова: пиродазол, кеторолак, ноцицепция, адренергическая система.

PHARMACOLOGICAL ANALYSIS PARTICIPATION OF MONOAMINERGIC SYSTEM IN REALISATION OF ANTINOCICEPTIVE ACTION PYRODAZOL AND KETOROLAC***О.Ye. Yadlovskiy***

It was study on the models acetic cramps and tail-flick effect of modulators of monoaminergic system on antinociceptive effect of new nonopioido an analgetic pyrodazol and ketorolac. It was show the data specify in participation possibility adrenergic component in action of analgetics.

Key words: pyrodazol, ketorolac, adrenergic system, antinociceptive effect.

Поступила 27.11.08

ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ МАЗИ ТИОТРИАЗОЛИНА ПРИ МЕСТНЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ КОЖИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Т.В. Звягинцева, С.И. Миронченко, Е.В. Желнин

Харьковский национальный медицинский университет

Рассмотрена возможность использования показателей межфазной тензиореометрии в качестве критериев интегральной оценки тяжести лучевых повреждений кожи. Изучены показатели динамического поверхностного натяжения, вязкоэластичности и времени релаксации крови при данной патологии. Показано, что мазь тиотриазолина в лечебно-профилактическом режиме при лучевых повреждениях кожи проявляет выраженную фармакотерапевтическую активность в сравнении с метилурациловой мазью и способствует нормализации физико-химических свойств крови.

Ключевые слова: *лучевые повреждения кожи, межфазная тензиореометрия, мазь тиотриазолина.*

Профилактика и лечение лучевых осложнений включают выбор и проведение лучевой терапии, использование медикаментозных средств. Медикаментозное лечение зависит от стадии лучевой реакции и степени ее тяжести. Для лечения используют димексид, масло шиповника, облепиховое масло, глюкокортикоиды и другие фармакологические препараты [1–3]. Часто при местных повреждениях (поражениях кожи, проктитах, сигмоидитах), вызванных лучевой терапией, назначают метилурациловую мазь, обладающую противовоспалительным и репаративным действием. Однако низкая терапевтическая эффективность используемых лекарственных средств вызывает необходимость поиска и исследования новых препаратов, особенно среди антиоксидантов. Наше внимание привлек отечественный препарат «Мазь тиотриазолина 2 %», который обладает противовоспалительными, мембраностабилизирующими, антиоксидантными свойствами [4, 5], что обуславливает целесообразность изучения его эффективности при повреждениях кожи, вызванных ионизирующим излучением.

Принято считать, что главным критерием повреждающего действия ионизирующего излучения являются продукты ПОЛ. Однако они являются следствием долговременных изменений окислительного стресса и не могут быть прямым свидетельством процессов, протекающих в мембранах. Маркером поражения мембран могут служить физико-химические процессы, регистрация которых осуществляется методом межфазной тензио- и реометрии.

Известно, что в состав биологических жидкостей, в том числе и крови, входят многие низко- и высокомолекулярные поверхностно-активные вещества (ПАВ), или сурфактанты, которые способны адсорбироваться на

жидких границах раздела фаз и таким образом изменять поверхностное (межфазное) натяжение, ускорять или замедлять процессы переноса вещества и энергии через биологические мембраны [6, 7]. Это позволяет предположить, что изменение содержания ПАВ в биологических жидкостях при различных заболеваниях влияет на поверхностное натяжение этих жидкостей. Изучение поверхностного натяжения позволяет получить интегральную информацию о динамике заболевания, облегчить диагностику и контроль эффективности лечения, выбор терапевтической тактики и препарата для конкретного больного [6, 7]. Возможности применения метода динамической межфазной тензиометрии биологических жидкостей в клинической, в том числе и онкологической, практике описаны в работах [8–14]. Так, применение данного метода для прогнозирования развития ранних лучевых реакций при лечении больных раком шейки матки позволило уменьшить частоту и облегчить тяжесть течения лучевых реакций со стороны органов малого таза. Изменения величин тензиометрических показателей наблюдались раньше, чем клинические проявления лучевых реакций [9]. Нарушения поверхностного натяжения при лучевых повреждениях кожи, возникающие под действием ионизирующего излучения и отражающиеся на показателях межфазной тензиометрии, не изучены, хотя при их развитии изменяется содержание ПАВ в крови – белков, липидов, продуктов ПОЛ и других веществ, обладающих сурфактантными свойствами и способных изменять поверхностное натяжение.

Целью данной работы было изучение лечебно-профилактического действия мази тиотриазолина и показателей межфазной тензио- и реометрии крови в качестве критерия пора-

жения мембран при местных лучевых повреждениях в эксперименте.

Материал и методы. Экспериментальное исследование выполнено на 28 половозрелых крысах-самках линии Вистар массой 200–260 г. Животные были распределены на 4 группы: интактные (1-я группа); контрольные, подвергшиеся локальному облучению (2-я группа); подвергшиеся локальному облучению, которым проводилось лечение мазью тиотриазолина в лечебно-профилактическом режиме (3-я группа); подвергшиеся локальному облучению, которым проводилось лечение препаратом сравнения – мазью метилурациловой в лечебно-профилактическом режиме (4-я группа).

Местные лучевые повреждения моделировали путем локального рентгеновского облучения бедра крыс в дозе 80 Гр с помощью аппарата ТУР-60 ($I=10$ мА, $U=50$ кВ, фильтр 0,5 мм). Мазь тиотриазолина и мазь метилурациловую наносили на поверхность за 1 час до облучения и в течение 10 дней после облучения. Эффективность исследуемых препаратов оценивали по длительности течения и срокам заживления лучевых реакций и повреждений в коже крыс.

В сыворотке крови определяли показатели межфазной тензио- и реометрии на 30-е сутки после облучения. Динамическое поверхностное натяжение изучали с помощью компьютерного тензиометра МРТ-2 Lauda (Германия), принцип действия которого основан на методе максимального давления в пузырьке [6, 7]. Через исследуемую биологическую жидкость пропускают воздух и учитывают его расход по разности давлений на концах капилляра, частоту формирования пузырьков и др. При максимальном давлении поверхность пузырька в процессе роста увеличивается.

Интервалы между пузырьками делят на так называемое «мертвое время» и период жизни поверхности на основании существования критической точки зависимости давления от расхода воздуха (в ней происходил переход от пузырькового режима истечения газа из капилляра к струйному). Все эти показатели используют для расчета поверхностного натяжения. Процедуры калибровки, тестирования, измерений и расчетов, построение тензиограмм в тензиометре МРТ-2 полностью автоматизированы. Тензиометр позволяет при исследовании 1 мл биологической жидкости получать кривую поверхностного натяжения в диапазоне времени от 0,001 до 100 с погрешностью менее 0,5 мН/м.

Результаты поверхностного натяжения предоставляются в виде тензиограмм (кривых зависимости поверхностного натяжения от времени t_{eff}), на которых автоматически отмечаются точки, соответствующие $t=0,01$ с (ПН1), $t=1$ с (ПН2) и $t=100$ с (ПН3). Кроме то-

го, подсчитывается угол наклона кривой тензиограмм (УНК) в координатах $t^{-1/2}$ [6, 7]. Значение ПН1 характеризует свойства биологических жидкостей в области коротких времен, ПН2 – в области средних времен жизни поверхности. Эти величины обусловлены содержанием в жидкости низко- и среднемолекулярных ПАВ. Для высокомолекулярных ПАВ наиболее информативным является ПН3. УНК отражает суммарную концентрацию ПАВ в исследуемом образце биологической жидкости.

Для изучения поверхностного натяжения крови при длительном времени жизни поверхности ($t > \infty$) – ПН4 и УНК2 – дополнительно использовали метод висящей капли [7]. Анализ формы таких капель положен в основу работы аппарата ADSA (Канада). Исследовали быструю стрессовую деформацию расширения поверхности (при $t=12000-18000$ с) с определением модуля вязкоэластичности (E). После расширения капли поверхностное натяжение возвращалось к первичному значению. Время релаксации (T) характеризовало способность монослоя восстанавливать первичное состояние (отражает кинетику адсорбции из раствора и процессы перестройки адсорбированных молекул в условиях почти равновесного слоя). Таким образом, при исследовании крови с помощью аппарата ADSA оценивают параметры межфазной тензиометрии – ПН4 и УНК2 тензиограмм, а также параметры реометрии – E и T [6, 7].

Экспериментальные данные статистически обрабатывали методом вариационной статистики. Для получения статистических выводов применяли дисперсионный анализ (ANOVA, критерий Крускала–Уоллиса), при сравнении выборок – методы множественных сравнений (критерий Ньюмена–Кейлса) и критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферони при уровне достоверности $p < 0,05$ [15].

Результаты и их обсуждение. Исследование показало, что однократное облучение бедра крыс приводит к развитию острого лучевого повреждения кожи с разворачиванием следующей динамики. Эритема развивается через 12–48 часов после облучения у 100 % животных и сохраняется до пятых суток. Реакции сухой и влажной десквамации развиваются последовательно, начиная с 5-го дня после облучения. На 7-е–9-е сутки признаки сухого эпителиита, то есть появление сухих корок, наблюдаются у всех животных. У отдельных животных уже в этот срок нарушается целостность кожи и отслаивается эпителий кожи. Влажная десквамация развивается на 15-е–17-е сутки после облучения, длительность ее составляет в среднем 18 дней. Дальше наблюдается развитие эрозий у 100 % животных. У 50 % животных возникают язвы и гнойно-

некротические проявления, которые не заживают до конца срока наблюдения.

Лучевые повреждения на фоне применения мази тиотриазолина имеют менее выраженный характер, быстрее стихают. Эритема наблюдается в течение трех суток у 83 % крыс. Снижается частота появления сухого дерматита у 50 % животных. Уменьшается время течения влажного дерматита до 11 суток и степень его выраженности. Восстановление целостности эпителия и заживления отмечается в среднем на 5 дней раньше, чем в контроле.

При использовании препарата сравнения (мази метилурациловой) явления лучевых реакций протекают легче, чем в контроле, но тяжелее в сравнении с группой животных, получавших мазь тиотриазолина. Так, течение сухого и влажного эпидермита составляет 5 и 15 суток соответственно. Исчезновение лучевых изменений проходит в более поздние сроки – на трое суток позже, чем у животных, которым применяли мазь тиотриазолина.

Биохимические исследования крови животных, отражающие показатели динамического поверхностного натяжения, а также вязкоэластичности и времени релаксации, представлены в таблице.

Показатели динамической межфазной тензио- и реометрии сыворотки крови крыс после локального излучения

Показатель	Группы			
	1-я	2-я	3-я	4-я
ПН1, мН/м	69,5±0,5	74,8±0,1*	68,2±0,4 [#]	68,9±0,2 [#]
ПН2, мН/м	63,9±0,2	65,1±0,1	63,7±0,3	65,7±0,2
ПН3, мН/м	54,2±0,2	55,9±0,5	54,6±0,5	56,0±0,4
ПН4, мН/м	42,7±1,5	47,6±0,4	44,4±1,4	45,8±1,3
УНК, мНм ⁻¹ с ^{1/2}	12,6±1,7	15,1±1,7*	13,9±0,8	15,0±3,7
УНК2, мНм ⁻¹ с ^{1/2}	199,8±31,9	144,4±11,0	169,0±20,0	149,9±9,9
Т, с	137,4±11,0	172,1±6,3*	136,2±9,8 [#]	156,0±5,4
Е, мН/м	23,8±0,7	19,3±0,6*	23,2±1,0 [#]	22,0±1,0

Примечание. Достоверно в сравнении с показателями: * интактных животных; [#] контрольных.

Развитие местных лучевых повреждений кожи сопровождается изменениями показателей межфазной тензио- и реометрии. Так, состояние поверхностного натяжения при рентгеновском облучении у контрольных животных (2-я группа) характеризуется достоверным увеличением ПН1 и УНК. ПН2 и ПН3 имеют тенденцию к повышению. Кроме того, у этих животных показатели поверхностного натяжения при длительном времени жизни поверхности пузырька ($t \rightarrow \infty$) также изменяются: отмечается тенденция к повышению ПН4 и снижению УНК2 в сравнении с этими показателями у интактных животных (1-я группа). Отмечается достоверное уменьшение модуля вязкоэластичности (Е) по сравнению с интактными животными, что можно объяс-

нить сдвигом равновесия в адсорбционном слое, которое наступает в результате перестройки адсорбированных молекул на фоне патологического процесса. Также было зафиксировано повышение времени релаксации, характеризующее способность монослоя возобновлять первичное состояние, то есть отображать кинетику адсорбции из раствора и процессы перестройки адсорбированных молекул. В условиях равновесия монослоя подобные изменения свидетельствуют о значительных нарушениях реологических свойств крови.

Опытный препарат мазь тиотриазолина наряду с улучшением клинической картины способствует нормализации физико-химических параметров крови. Так, показатели ПН1, ПН2, ПН3, Т, Е не отличаются от этих показателей интактных животных. Уровни ПН4 и УНК не отличаются от таковых животных контрольной группы. Уровень УНК2 имеет тенденцию к повышению в сравнении с контролем, но не достигает такого у животных 1-й группы.

Применение препарата сравнения – мази метилурациловой – не приводит к восстановлению показателей межфазной тензио- и реометрии: лишь ПН1 достоверно снижается и достигает уровня интактных животных. Дру-

гие показатели межфазной тензиореометрии у этих животных имеют лишь тенденцию к улучшению (Е, Т) или не отличаются от показателей животных без лечения – ПН2, ПН3, ПН4, УНК и УНК2.

Таким образом, можно заключить, что локальное лучевое облучение кожи, сопровождающееся поражением клеточной мембраны, проявляется достоверными изменениями большинства показателей межфазной тензио- и реометрии. Применение мази тиотриазолина приводит к нормализации физико-химических свойств крови: показатели ПН1, ПН2, ПН3, Т, Е не отличаются от таковых у интактных животных. Мазь метилурациловая оказывает менее выраженный эффект, проявляющийся только в снижении ПН1.

Выводы

1. Течение местных лучевых повреждений кожи сопровождается достоверными изменениями показателей межфазной тензио- и реометрии крови, что можно использовать в качестве критериев интегральной оценки тяжести заболевания.

2. Мазь тиотриазолина в лечебно-профилактическом режиме при местных лучевых повреждениях кожи оказывает более выраженный

фармакотерапевтический эффект, чем мазь метилурациловая, что обосновывает перспективность ее применения после соответствующих клинических исследований для лечения и профилактики лучевых повреждений кожи.

3. Лечебно-профилактическая эффективность мази тиотриазолина при местных лучевых повреждениях кожи подтверждается динамикой показателей состояния физико-химических свойств крови.

Литература

1. Хосева Е.Н., Малишевская Н.П., Берзин С.А., Халенко А.К. Влияние лучевых повреждений кожи на качество жизни больных со злокачественными новообразованиями кожи. Матер. межрегион. научн.-практич. конф. дерматовенерологов. Екатеринбург, 2005: 97–99.
2. Иваницкая В.И., Кисличенко В.А., Геринштейн И.Г. и др. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных. К.: Здоров'я, 1989. 175 с.
3. Кулініч Г.В. Лікування променевих пошкоджень шкіри (огляд літератури та власних досліджень). Журн. АМН України 2005; 11, 3: 540–554.
4. Бибик В.В., Болгов Д.М. Тиотриазолин: фармакология и фармакотерапия (обзор литературы). Укр. мед. альманах 2000; 4: 226–229.
5. Желнин Е.В. Стимуляция регенеративных процессов в полости рта у пациентов черномыльского контингента при амбулаторных хирургических вмешательствах. Эксперим. і клін. медицина 2005; 4: 60–63.
6. Казаков В.Н., Синяченко О.В., Игнатенко Г.А. и др. Межфазная тензиометрия биологических жидкостей в терапии. Донецк: Донеччина, 2003. 584 с.
7. Казаков В.Н., Возианов А.Ф. Межфазная тензиометрия и реометрия биологических жидкостей в терапевтической практике. Донецк: Изд-во мед. ун-та, 2000. 180 с.
8. Казаков В.Н., Синяченко О.В., Игнатенко Г.А. и др. Физико-химические свойства биологических жидкостей в ревматологии. Донецк: Донеччина, 2003. 279 с.
9. Трухін Д.В., Тараненко М.Л., Помазан В.О. Ранняя диагностика променевих реакцій за допомогою динамічної міжфазної тензиометрії у хворих на рак шийки матки. Укр. радіол. журн. 2003; 11, 2: 228–230.
10. Лыков А.А. Динамика показателей межфазной тензиометрии у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Архив клин. і експерим. медицини 2003; 12, 1: 20–23.
11. Железняков Н.М. Физико-химические свойства крови у больных с *Helicobacter pylori*-ассоциированными дуоденальными язвами и хроническим гастритом в сочетании с гипертонической болезнью в динамике лечения. Сучасна гастроентерологія 2005; 4 (24): 43–46.
12. Бондарь Г.В., Борота А.В., Золотухин С.Э. и др. Оценка с помощью межфазной тензиометрии эффективности противовоспалительного лечения больных раком прямой кишки. Онкология 2002; 4, 2: 121–122.
13. Синяченко О.В., Губергриц Н.Б., Челоманова О.А. Клинико-патогенетическое значение изменений физико-химических свойств биологических жидкостей и их коррекция при хроническом рецидивирующем панкреатите. Сучасна гастроентерологія 2003; 1 (11): 59–66.
14. Синяченко О.В., Губергриц Н.Б., Череватская Е.Ю., Иванова Е.В. Перспективы применения динамической межфазной тензиометрии в клинической гепатологии. Укр. мед. часопис 2000; 1 (15): 16–20.
15. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.

ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНА ДІЯ МАЗІ ТІОТРИАЗОЛІНУ ПРИ МІСЦЕВИХ ПРОМЕНЕВИХ ПОШКОДЖЕННЯХ ШКІРИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Т.В. Звягінцева, С.І. Миронченко, Є.В. Желнін

Розглянуто можливість використання показників міжфазної тензіо- і реометрії в якості критеріїв інтегральної оцінки важкості променевих пошкоджень шкіри. Вивчені показники динамічного поверхневого натягу, в'язкоеластичності та часу релаксації при даній патології. Показано, що мазь тіотриазоліну в лікувально-профілактичному режимі при місцевих променевих пошкодженнях шкіри проявляє виразну фармакотерапевтичну активність у порівнянні з маззю метилурациловою та сприяє нормалізації фізико-хімічних властивостей крові.

Ключові слова: променеві пошкодження шкіри, міжфазна тензіо- і реометрія, мазь тіотриазоліну.

PREVENTIVE AND TREATMENT EFFICIENT OF THIOTRIAZOLINE OINTMENT FOR SKIN LOCAL IRRADIATION INJURIES IN EXPERIMENT

T.V. Zvyagintseva, S.I. Myronchenko, Ye.V. Zhelnin

The possibility of using of interphase tensiometry and rheometry indices as criterion for integral assessment of disease severity are considered. The indices of dynamic surface tension, viscous elasticity and relaxation time of the blood were studied for this pathology. It was shown, that thiotriazole ointment both preventive and treatment remedy for skin local irradiation injuries has significant pharmacological activity in comparison with methyluracil ointment and normalizes physics-chemical properties of blood.

Key words: skin local irradiation injuries, interphase tensiometry, thiotriazole ointment.

Поступила 24.03.09

АНТИАТЕРОГЕННЫЙ ЭФФЕКТ ВИТАМИННОГО КОМПЛЕКСА А, С, Е

*М.К. Адейшвили-Сыромятникова, Л.Г. Диголь,
Ю.В. Загоруйко, В.В. Мясоедов*

Харьковский национальный медицинский университет

В экспериментах на кроликах показано, что применение комплекса антиоксидантных витаминов А, С и Е давало антиатерогенный эффект при моделировании дислипотеинемии, который проявлялся снижением уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови с одновременным повышением содержания липопротеинов высокой плотности.

Ключевые слова: дислипотеинемии, атеросклероз, холестерин, липопротеины, антиоксиданты.

В литературе представлены убедительные данные об участии свободнорадикальных процессов в возникновении и развитии атеросклероза [1, 2]. Патогенетическое действие этих процессов проявляется прежде всего в нарушении деятельности транспортного звена системы холестерина обеспечения. Под действием свободных радикалов изменяются структура и функция апопротеина-В и образующиеся при этом окисленные формы липопротеинов повреждают сосудистый эпителий, что приводит к развитию патологических процессов. Поэтому включение антиоксидантов (АО) в комплексную терапию атеросклероза является в настоящее время весьма актуальным и широко используется в клинической практике [3–5]. В связи с этим целью нашей работы было изучение эффективности применения комплекса антиоксидантных витаминов А, С, Е на спектр липопротеинов сыворотки крови при гиперлипидемии в эксперименте.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 24 беспородных кроликах-самцах массой 2,5–2,8 кг. Гиперлипидемию моделировали путем введения холестерина в дозе 0,3 г/кг 1 раз в сутки в виде масляного раствора через специальный зонд в течение трех месяцев [6]. Основной группе животных на фоне применения холестерина перорально вводили комплекс антиоксидантных витаминов: А – в дозе 0,2 мг/кг, С – 5,0 мг/кг и Е – 1,0 мг/кг. Кролики интактной группы содержались на обычном рационе вивария.

Перед началом эксперимента, через 1,5 и 3 месяца исследовали показатели липидного обмена в сыворотке крови с помощью сертифицированных наборов фирмы «DiaSys» (Германия): общий холестерин (ОХС), липопротеины высокой (ЛПВП), низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности, триглице-

риды (ТГ). Кровь для исследования брали из краевой вены уха кроликов.

Статистическую обработку полученных данных проводили общепринятыми методами. Достоверность различий рассчитывали по *t*-критерию Стьюдента [7].

Результаты и их обсуждение. Исследования показали, что уже через 1,5 месяца после начала введения холестерина в сыворотке крови животных наблюдались определенные сдвиги в показателях липидного обмена: на фоне выраженной тенденции к увеличению содержания ОХС и ТГ отмечалось достоверное ($p \leq 0,05$) повышение концентрации атерогенных ЛПНП (в 1,9 раза) по сравнению с исходным уровнем (таблица).

К концу эксперимента (через 3 месяца применения холестерина) у кроликов интактной группы атерогенные факторы в сыворотке крови усиливались по сравнению с исходным состоянием. Так, уровень ОХС был в 2,4 раза выше, чем у интактных животных, а содержание ТГ в сыворотке превышало исходные значения на 72 %. Концентрация ЛПНП и ЛПОНП в этот период наблюдений составляла 325 и 208 % соответственно от исходного уровня на фоне уменьшения содержания ЛПВП в сыворотке практически в два раза по сравнению с интактной группой.

При введении комплекса антиоксидантных витаминов в течение первых 1,5 месяцев в сыворотке крови кроликов практически не наблюдалось изменений в изучаемых показателях по сравнению с интактной группой. Содержание ОХС, ЛПВП, ЛПОНП и ТГ оставалось на уровне нормы, и только уровень ЛПНП был достоверно повышен по сравнению с исходным значением. В то же время содержание ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП достоверно отличалось от такового в интактной группе.

Показатели липидного обмена и спектра липопротеинов в сыворотке крови экспериментальных животных ($n=8$), ($\bar{x} \pm Sx$) ммоль/л

Показатель	Исходные данные (n=24)	Через 1,5 мес			Через 3 мес		
		интактная группа	гиперлипидемия	применение витаминов	интактная группа	гиперлипидемия	применение витаминов
ОХС	1,68±0,11	1,79±0,15	2,04±0,23	1,96±0,18	1,81±0,21	3,78±0,31*	2,63±0,21*#
ЛПВП	0,65±0,04	0,76±0,06	0,52±0,04*	0,68±0,04#	0,72±0,11	0,38±0,03*	0,56±0,07#
ЛПНП	0,93±0,07	0,89±0,08	1,77±0,15*	1,29±0,10*#	0,92±0,07	2,79±0,26*	1,97±0,14*#
ЛПОНП	0,52±0,02	0,57±0,03	0,79±0,08*	0,55±0,05#	0,54±0,04	1,14±0,12*	0,81±0,05*#
ТГ	1,03±0,08	1,04±0,06	1,18±0,12	0,97±0,04	1,07±0,12	1,78±0,22*	1,07±0,04#

Примечание. * Достоверно относительно интактной группы; # достоверно относительно группы с гиперлипидемией.

Несмотря на выраженное антиатерогенное действие исследуемого витаминного комплекса, через 3 месяца введения холестерина даже в группе животных, применявших его, наблюдалось достоверное увеличение уровней ОХС (в 1,4 раза), ЛПНП (в 2,1 раза) и ЛПОНП (в 1,5 раза) по сравнению с исходными данными и показателями интактной группы. Однако повышение уровня атерогенных факторов в крови у животных, получавших витаминный комплекс, было не столь выраженным, как у кроликов интактной группы. Все изучаемые показатели липидного обмена и спектра липопротеинов в крови животных, получавших витаминный комплекс, после окончания исследований имели достоверные отличия от показателей кроликов интактной группы, а уровни ЛПВП и ТГ во все сроки наблюдения колебались в пределах значений интактной группы.

Исследуемый комплекс витаминов А, С и Е, обладающих антирадикальными свойствами, оказывал также выраженное гиполлипидемическое действие при экспериментальной дислипидемии, что выражалось в восстановлении нарушений метаболизма липопротеинов, индуцированных введением холестерина.

Применение данного комплекса не смогло полностью защитить организм от пагубного воздействия избытка холестерина, и через

3 месяца введения наблюдался срыв адаптационных возможностей организма в виде повышения уровней ОХС, ЛПНП и ЛПОНП. Однако в течение всего эксперимента благодаря данному комплексу уровень антиатерогенных ЛПВП удерживался в пределах значений у интактных животных. Усиление антиоксидантного потенциала организма, обусловленное введением витаминов А, С и Е, по-видимому, удерживало ЛПВП на оптимальном уровне, что способствовало уменьшению атерогенности крови и улучшало транспорт холестерина.

Таким образом, можно утверждать, что комплекс витаминов А, С и Е обладает выраженным антиатерогенным эффектом и может использоваться в лекарственных схемах при лечении кардиоваскулярной патологии.

Выводы

При модельной дислипидемии применение комплекса антиоксидантных витаминов А, С и Е оказывало антиатерогенное действие, которое проявлялось в снижении в сыворотке крови атерогенных факторов: уровня общего холестерина на 43 % и липопротеинов низкой плотности в 1,5 раза, с одновременным повышением содержания липопротеинов высокой плотности на 47 % по сравнению с контролем (интактные животные).

Литература

1. Бокарев И.Н., Киселева З.М. Артериальные гипертонии и их лечение. М.: Мед. информ. агентство, 2005. 168 с.
2. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. М.: Наука, 2001. 342 с.
3. Кучеренко О.Д., Погорелов В.Н., Стоянов С.И. Антиоксиданты и атеросклероз. Эксперим. и клин. медицина 2000; 1: 58–61.
4. Пескин А.В. Взаимодействие активных форм кислорода с ДНК. Биохимия 1997; 62, 12: 1571–78.
5. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и при патологии. К. Чернобыльинтеринформ, 1997: 423 с.
6. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Кожухов С.Н. Возможности фармакологической защиты миокарда в эксперименте и клинической практике. Ліки України 2002; 7–8: 2–11.
7. Иванов Ю.И., Погорелюк Р.Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований. М.: Медицина, 1990. 224 с.

АНТИАТЕРОГЕННИЙ ЕФЕКТ ВІТАМІННОГО КОМПЛЕКСУ А, С, Е***М.К. Адейшвілі-Сиром'ятнікова, Л.Г. Діголь, Ю.В. Загоруйко, В.В. М'ясоєдов***

В експериментах на кроликах показано, що використання комплексу антиоксидантних вітамінів А, С і Е давало антиатерогенний ефект при моделюванні дисліпопротеїнемії, який визначався зниженням рівня загального холестерину та ліпопротеїнів низької щільності у сироватці крові з одночасним підвищенням вмісту ліпопротеїнів високої щільності.

Ключові слова: дисліпопротеїнемії, атеросклероз, холестерин, ліпопротеїни, антиоксиданти.

ANTIATHEROGENIC EFFECT OF VITAMIN COMPLEX A, C, E***M.K. Adeyshvili-Syromiatnikova, L.G. Digol, Yu.V. Zagoruiiko, V.V. Myasoedov***

In the present study, using rabbits with experimental dislipoproteinemia as a model, it was shown, that application of antioxidant vitamins A, C, E combination had an antiatherogenic effect, which manifested in decrease of total cholesterol and low-density lipoproteins concentrations in serum, synchronously with the rise of high-density lipoproteins level.

Key words: dislipoproteinemias, arteriosclerosis, cholesterol, lipoproteins, antioxidants.

Поступила 09.04.09

РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ КАВА-ФІЛЬТРІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ НА ТВАРИНАХ

О.Я. Попадюк

Івано-Франківський національний медичний університет

Вивчено вплив кава-фільтрів «Greenfield», «Осот» та «Антел» на стінку каудальної вени 21 безпородної собаки. Встановлено, що протиемболічні кава-фільтри «Осот» та «Greenfield» в місці імплантації перфорують каудальну вену та значно змінюють морфологічну структуру її стінки. Кава-фільтр «Антел» викликає незначну реакцію стінки каудальної вени, що дозволяє покращити профілактику емболії легеневої артерії.

Ключові слова: кава-фільтри, каудальна вена, тромбоемболія легеневої артерії.

Протягом останніх десятиліть все ширше в хірургічній практиці застосовують ендovasкулярні методи профілактики одного з найважливіх і малопрогностичних захворювань – тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА). Найпоширенішим профілактичним заходом у пацієнтів з клінічно доведеною рецидивуючою ТЕЛА є черезшкірна імплантація механічних пристроїв для затримки емболів – кава-фільтрів [1, 2]. У США кожного року імплантують близько 90 000 кава-фільтрів. На сьогодні існує велика кількість модифікацій протиемболічних кава-фільтрів, виготовлених з нержавіючої сталі, сплавів титану та нікелю або інших матеріалів, що не володіють феромагнітними властивостями [3, 4].

Згідно з основними вимогами до конструкції кава-фільтри повинні добре фіксуватися до стінки нижньої порожнистої вени різного діаметра, надійно уловлювати клінічно значущі емболи, володіти антитромбогенними властивостями, створювати мінімальний опір току крові по нижній порожнистій вені, легко імплантуватися у нижню порожнисту вену, конструкція фільтра повинна попереджати повну обтурацію просвіту судини при масивній ТЕЛА або при нагромадженні дрібних тромбів. На жаль, універсального кава-фільтра, який відповідає цим вимогам, не існує.

Незважаючи на відносну легкість і малотравматичність встановлення, кава-фільтри мають ряд недоліків, деякі недоліки можуть виникати у віддаленому періоді імплантації. Це оклюзія нижньої порожнистої вени, перфорація ніжками фільтра стінки порожнистої вени та прилеглих органів, міграція та порушення цілісності пристрою [5], тромбоз у фільтр [6].

При дослідженні властивостей протиемболічних кава-фільтрів різноманітних модифікацій оцінювались тільки ближні клінічні та статистичні дані, але не проводились порівняльні експериментальні дослідження на тваринах з наступним гістологічним досліджен-

ням стінки нижньої порожнистої вени, що, у свою чергу, давало можливість охопити весь комплекс проблем, пов'язаних з їх використанням.

Метою дослідження було вивчити та порівняти в експерименті на тваринах тромборезистентність, вплив на стінку порожнистої вени протиемболічного кава-фільтра типу «Осот», відомого у світовій практиці кава-фільтра «Greenfield» та розробленого нами нового протиемболічного кава-фільтра «Антел».

Матеріал і методи. Протиемболічний кава-фільтр типу «Осот», який складається із 18 дугоподібно зігнутих ніжок-розпірок, які одними кінцями зібрані і скріплені в круглій обіймі, широко застосовується в Україні.

Протиемболічний кава-фільтр «Greenfield» виготовлений зі сплаву титану та складається з шести ніжок з фіксуючими гачками на їх закінченнях.

Новий, розроблений нами протиемболічний кава-фільтр «Антел» складається з проксимальної уловлюючої та дистальної вирівнюючої частин, кожна ніжка яких на закінченнях обладнана обмежувально-фіксуючими елементами [7]. Гістологічно в нормі стінка каудальної вени собаки складається з трьох різних шарів: внутрішньої оболонки (*tunica intima*), середньої (*tunica media*) та зовнішньої (*tunica adventitia*). Внутрішня оболонка каудальної вени собаки є дуже тонким шаром, який формує еластичну субендотеліальну сітку, являючи собою внутрішню лімітовану еластичну мембрану. Середня оболонка є відносно тонкою і складається в основному із круглих пучків гладких м'язових волокон, розташованих серед пучків колагенових і еластичних волокон. Ця структура за описом подібна до структури середньої оболонки нижньої порожнистої вени людини. Зовнішня оболонка стінки каудальної вени собаки є найтовстішою з усіх шарів з переважно колагеново-еластичним морфологічним зразком у сегменті

місця початку каудальної вени і в поперековому сегменті [8].

Дослідження проведено на 21 безпородній собаці масою 8–12 кг, яким були імплантовані постійні протиємболічні венозні кава-фільтри, що були зменшеною копією стандартних пристроїв та виготовлені спеціально для проведення дослідів на собаках з середньою масою тіла.

Досліди виконано на експериментальній базі Івано-Франківського національного медичного університету в 2006–2008 рр. Імплантували кава-фільтри у відповідно обладнаній операційній з дотриманням усіх вимог щодо проведення досліджень на тваринах згідно з рекомендаціями товариства захисту тварин. Під загальним внутрішньовенним знеболенням 1% -вим розчином тіопенталу натрію після обробки операційного поля кутасептом через поперечний венотомний отвір у загальній клубовій вені вводили систему доставки та встановлювали кава-фільтр у каудальну вену тварини (рис. 1).

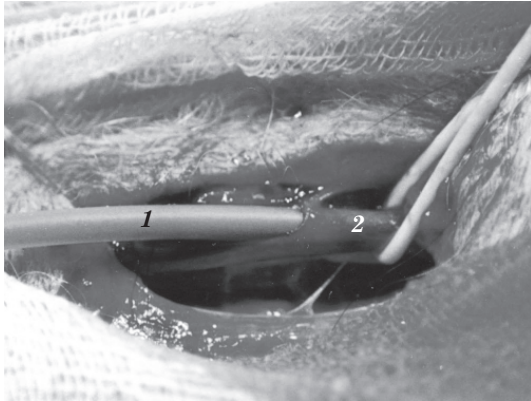


Рис. 1. Імплантація кава-фільтра через стегонову вену собаки:
1 – система доставки; 2 – стегонова вена собаки взята на держалки. Об. 8; Ок. 10

Після закінчення кожного терміну спостереження (через 1 тиждень, 1 місяць та 3 місяці) під загальним знеболенням собакам виконували лапаротомію, візуально знаходили місце локалізації кава-фільтрів у порожнистій вені, оцінювали стан стінки вени, прилеглих тканин і органів. З метою профілактики тромбозу під час маніпуляцій вводили гепарин. Каудальну вену тварини брали на тримачі дистальніше та проксимальніше місця знаходження фільтра. В місці локалізації кава-фільтра розсікали повздовжньо стінку вени та візуально вивчали стан вени у місці контакту з ніжками фільтра, його положення відносно осі вени, наявність чи відсутність тромботичних мас у просвіті, можливість видалення пристрою, наслідки тиску фільтра на стінку вени (наявність перфорацій стінки або про-

лежнів). Видалену ділянку вени фіксували у 10% -вому розчині нейтрального формаліну для подальшого гістологічного дослідження.

Результати. Під час виконання імплантації ніяких технічних ускладнень чи затруднень у жодному випадку не було. Усі пристрої імплантувались у поперековий відділ каудальної вени тварини дистальніше гирла ниркових вен. Перфорацій, кровотеч, непрохідності порожнистої вени одразу після встановлення кава-фільтра не було. В усі терміни спостереження за тваринами порушень з боку інших життєво важливих органів не спостерігалось. Тварини почувались задовільно.

Візуально по зовнішній поверхні стінки вени в місці розташування ніжок фільтрів спостерігались випинання до 1 мм над поверхнею стінки вени в усі періоди спостереження.

Через 1 тиждень кава-фільтри без надмірних зусиль видаляли з порожнистої вени. Видалити їх без пошкодження ендотелію в терміні спостереження 1 та 3 місяці не вдалось. Розміри дефектів дещо перевищували діаметри фіксуючих елементів кава-фільтрів. Гематом навколо порожнистої вени та ознак перитоніту чи іншого запалення не спостерігалось.

Через 1 місяць спостереження візуально виявлено, що у двох випадках 7 та 12 ніжок кава-фільтра «Осот» перфорували стінку вени та виступали за її межі на 1 см з точковими крововиливами та виступаючими назовні валиками, що охоплювали перфоруючі ніжки фільтра до 0,5 мм. Прободіння в інші органи не було. Через 3 місяці спостереження в одному випадку спостерігалась перфорація всіма ніжками фільтра стінки каудальної вени собаки. Декілька вусиків перфорували стінку тонкого кишечника. В іншій тварині перфорації не спостерігались. Фільтр розміщувався асиметрично відносно осі порожнистої вени. При повздовжньому розсіченні вени в просвіті кава-фільтра спостерігався сформований тромб. У термін спостереження 3 місяці перфорація спостерігалась в одному випадку з різко вираженими муфтами-валиками навколо ніжок як по внутрішній, так і по зовнішній поверхні стінки вени.

В термін спостереження 1 тиждень гачки шести ніжок кава-фільтра «Greenfield» перфорували стінку вени в одному випадку та виходили за межі вени до 1 мм. По закінченні терміну спостереження 1 місяць спостерігались валики, що охоплювали пристінкову частину ніжок до 0,5 мм та прободіння гачків у стінку вени з поодинокими її перфораціями. Пристрої займали косо положення в усіх випадках.

Кава-фільтр «Антел» не перфорував стінку вени та займав положення паралельно осі каудальної вени тварини на усіх етапах дослідження. В терміні спостереження 3 місяці

спостерігалось менш виражене утворення муфт-валиків навколо обмежувально-фіксуючих елементів ніжок-розпірок при порівнюванні з іншими пристроями. Важкість видалення спостерігалась у термін спостереження 3 місяці в обох досліджуваних тварин.

На препаратах, забарвлених гематоксилін-еозином, у ранні терміни спостереження (1 тиждень) після застосування експериментальних қава-фільтрів спостерігались реакції усіх елементів стінки судини. Значно вираженою, з розрихленням шарів стінки та клітинною інфільтрацією в місцях контакту та перфорацій ніжками була реакція при застосуванні қава-фільтра «Осот». В даному терміні спостереження присутні реактивні зміни ендотеліальних клітин, що проявлялись їх набряком з потовщенням ендотеліальної вистілки. Збільшеною була товщина середньої м'язової оболонки. Деяко меншою була реакція стінки судини у випадку з қава-фільтром «Greenfield». У пристінковій зоні в місцях прободіння ніжками қава-фільтрів «Осот» і «Грінфілд» стінки судини знайдені свіжі тромботичні маси.

В термін спостереження 1 місяць при мікроскопічному дослідженні на препаратах, забарвлених гематоксилін-еозином, спостерігалось склеротичне переродження стінки судини безпосередньо в місцях контакту з фіксуючими елементами қава-фільтрів. Стінка судини потовщена через розростання сполучної тканини в адвентиції (рис. 2).

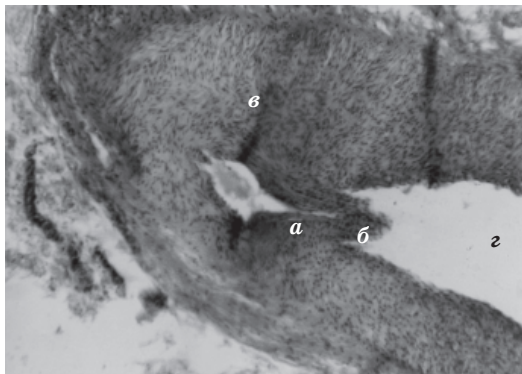


Рис. 2. Препарат стінки вени собаки з місця контакту ніжки қава-фільтра зі стінкою судини через 1 місяць після імплантації: *а* – склеротичні переродження в місці контакту ніжок қава-фільтра зі стінкою судини; *б* – місце дефекту тканин після видалення қава-фільтра; *в* – потовщена м'язова оболонка; *г* – ендотелій. Об. 8; Ок. 15

В термін спостереження 3 місяці стан судинної стінки в місці розташування қава-фільтрів суттєво не змінився. Ендотеліальний покрив стінки судини збережений. Підендотеліальний шар потовщений внаслідок розростання сполучної тканини, яка циркулярно

охоплює імплантовані ніжки, і проникає в м'язову оболонку, що потовщена внаслідок збільшення в розмірах міоцитів. В адвентиції спостерігається утворення нових кровоносних судин. У віддалені терміни спостереження навколо ніжок қава-фільтрів, що перфорували стінку судини, та тих, що щільно контактують з самою стінкою, спостерігається більш виражене утворення муфт з ендотеліальних клітин і сполучної тканини. Це, у свою чергу, приводить до більш міцної фіксації ніжок қава-фільтрів з судинною стінкою (рис. 3).

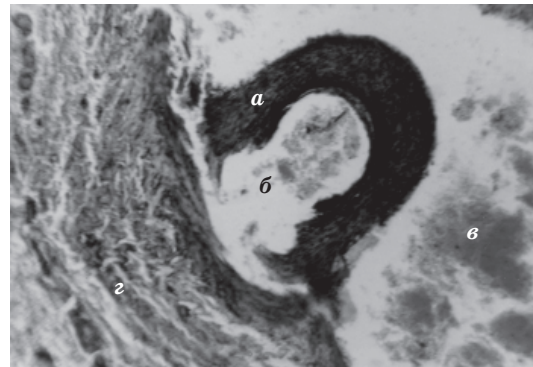


Рис. 3. Препарат стінки вени собаки через 3 місяці після імплантації:

а – сполучнотканинні розростання, що у вигляді муфт циркулярно охоплюють ніжку қава-фільтра; *б* – місце розташування ніжки қава-фільтра; *в* – просвіт вени; *г* – м'язові волокна. Об. 8; Ок. 15

У випадку з асиметричним розташуванням қава-фільтрів у місцях контакту верхівки фільтра зі стінкою судини при мікроскопічному дослідженні спостерігались реактивні зміни ендотеліальних клітин, що проявлялось їх набряком. Гладкі м'язи середньої оболонки розволокнені, зтоншені і орієнтовані радіально до просвіту судини (рис. 4).

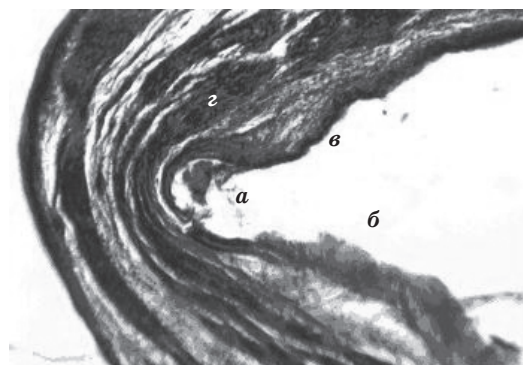


Рис. 4. Препарат фрагмента стінки вени собаки через 1 місяць після імплантації. Місце контакту обойми қава-фільтра при асиметричному розташуванні:

а – місце контакту обойми фільтра зі стінкою судини; *б* – просвіт вени; *в* – ендотелій; *г* – зтоншені, розташовані деяко циркулярно м'язові волокна. Об. 8; Ок. 15

Реакція стінки судини при використанні кава-фільтра «Антел» була мінімальною. В ранньому терміні спостереження відмічалась незначна реакція ендотеліального шару в місцях контакту з фіксуючими елементами ніжок, що проявлялась незначним набряком ендотеліоцитів і поодинокими крововиливами у м'язовий шар. У терміни 1 та 3 місяці склерозування шарів стінки вени було меншим, ніж склерозування шарів стінок при застосуванні кава-фільтрів «Greenfield» і «Осот».

Література

1. Савелев В.С., Прокубовский В.И., Капранов С.А. Эндovasкулярная хирургия в профилактике тромбозов легочной артерии при лечении острых венозных тромбозов. Хирургия 2003; 2: 6–11.
2. Мишалов В.Г., Амосова Е.Н. Тромбоз легочной артерии: современное состояние вопроса. Серце і судини 2004; 1: 6–11.
3. Asch M.R., Murray M.R. Initial experience in humans with a new retrievable inferior vena cava filter. Radiology 2002; 225: 835–844.
4. Liu W.Ch., Do Y.S., Choo S.W. The mid-term efficacy and safety of a permanent nitinol ivc filter (TrapEase). Korean J. Radiology 2005; 6 (2): 110–116.
5. Slappy J., Kennedy R., Hakaim A. et al. Delayed transcaval renal penetration of a Greenfield filter presenting as symptomatic hydronephrosis. J. Urology 2000; 167: 1778–79.
6. Lau K.Y., Chan J.K.W., Pang S.W. et al. Bird's nest inferior vena cava filter thrombosis. J. HK Coll Radiol. 2002; 5: 35–38.
7. Пат. України 22818 від 25.04.2007 р. МПК А 61 F2/00, А 61F 2/01. Интравенозный протиэмболический фильтр «Антел». О.Я. Попадюк, С.М. Генік 2007. Опубл. 25.04.07. Бюл. № 5.
8. Mello M., Piffer J., Roberto C. Estructura de la vena caudal del perro. (Canis familiaris). Rev.Chil. Anat. 1997; 15, 1: 45–50.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КАВА-ФИЛЬТРОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЖИВОТНЫХ

О.Я. Попадюк

Изучено влияние фильтров «Greenfield», «Осот» и «Антел» на стенку каудальной вены 21 беспородной собаки. Установлено, что противоэмболические фильтры «Осот» и «Greenfield» в месте установки перфорируют вену и значительно изменяют морфологическую структуру ее стенки. Фильтр «Антел» вызывает незначительную реакцию стенки каудальной вены, что позволяет улучшить профилактику эмболии легочной артерии.

Ключевые слова: кава-фильтры, каудальная вена, тромбоз легочной артерии.

RESULTS OF USE OF CAVA-FILTERS IN EXPERIMENT ON ANIMAL

О.Я. Попадюк

Influence of filters «Greenfield», «Osot» and «Antel» on a wall caudal veins 21 not purebred dogs is studied. It is established, that antiembolic filters «Osot» and «Greenfield» in an installation site punch a vein and considerably change morphological structure of her wall. Filter «Antel» causes insignificant reaction of a wall caudal veins that allows to improve preventive maintenance tromboembolism a pulmonary artery.

Key words: cava-filters, caudal vein, tromboembolism of pulmonary artery.

Поступила 13.01.09

ФАРМАКОЕКОНОМІКА В СИСТЕМІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

*Т.І. Єрмоленко, Т.В. Звягінцева, М.В. Зарічкова**

Харківський національний медичний університет

**Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

Розглянуто роль і значення фармакоекономіки в раціональному використанні наявних ресурсів для охорони здоров'я. Наведені основні методи фармакоекономічного аналізу для розробки заходів з раціоналізації й оптимізації вартісної ефективності лікарської терапії.

Ключові слова: фармакоекономічний аналіз, лікарське забезпечення, витрати.

Витрати на охорону здоров'я обумовлюються багатьма взаємодіючими чинниками, що змінюються залежно від рівня розвитку економіки країни й соціальної структури суспільства. З однієї сторони, зростаючі потреби у кваліфікованій і доступній медичній і лікарській допомозі, швидкий розвиток медичних і фармацевтичних наук мають наслідком появу нових, більш витратних медичних технологій і дорогих лікарських препаратів. З іншої – відбуваються зміни в демографічних показниках, спостерігається різке збільшення частки осіб літнього й похилого віку, які є одними з основних «споживачів бюджету охорони здоров'я» [1].

У зв'язку з цим проблема раціонального використання наявних ресурсів для охорони здоров'я набуває великого значення і вимагає негайного комплексного рішення як у методологічному, так і законодавчому плані, а також у науковому обґрунтуванні основних принципів і підходів її реалізації. В таких умовах формування ринкових економічних відносин, коли на кожному рівні системи охорони здоров'я планується обмежений бюджет, фармакоекономіка покликана знаходити найбільш оптимальні шляхи використання ресурсів, що є в наявності, а також планувати подальшу політику їхнього застосування [1, 2].

З економічної точки зору система охорони здоров'я представляється як процес надання медичної допомоги, що включає лікарське забезпечення, медичне спостереження, стаціонарну й амбулаторну допомогу з обов'язковою оцінкою результатів проведеного лікування. Співставити витрати й переваги, що одержані при різному використанні обмежених фінансових ресурсів, дозволяє фармако-економічний аналіз [3].

Необхідність фармакоекономічного аналізу ефективності організації діяльності складових охорони здоров'я визначається рядом чинників. По-перше, посилилось державне регулювання системи охорони здоров'я, спрямо-

ване на раціональне застосування лікарських препаратів і стримування загальних витрат на лікування. По-друге, в останні роки з'явилися альтернативні методи терапії, велика кількість нових високовартісних медичних технологій, розширився фармацевтичний ринок завдяки новим лікарським препаратам, а також збільшилась вартість загальномедичних послуг. Водночас існує відносна обмеженість коштів, що виділяються на вітчизняну охорону здоров'я. Все це підвищує інтерес до проблеми економічної оцінки ефективності лікування різних захворювань. Тому одним з першочергових завдань медицини є необхідність вірогідно оцінити, як часто і наскільки ефективно допомагають ті або інші методи лікування. Тобто важливо перевести клінічний досвід і знання лікаря на мову кількісних оцінок і об'єктивних економічних висновків, які мають лягти в основу організації лікарського забезпечення хворих [4–6].

Найважливішим кроком для збільшення лікувальної віддачі від витрат на придбання лікарських препаратів є раціональний підхід до їхнього відбору. Ключова роль при цьому належить як клінічній фармакології, так і фармакотерапевтичним аспектам лікування. Оптимізація лікарського забезпечення в умовах сформованих жорстких фінансових обмежень, а так само створення ефективного лікарського формуляра неможливі без проведення фармакоекономічних досліджень [7, 8].

Фармакоекономіка включає ідентифікацію, вимір і порівняння вартості та ефективності використання лікарських препаратів при наданні медичної допомоги. Тому фармако-економічні дослідження важливі для прийняття рішень про вибір конкретних технологій лікування, реєстрацію, перереєстрацію й закупівлю лікарських препаратів, при формуванні цін на них, оцінці результатів клінічних випробувань [9, 10].

Комплексний клініко-економічний аналіз результатів застосування медичних техноло-

гій лікування на додаток до сфери лікарського забезпечення отримав назву фармакоеконіміка і зобов'язаний своєю появою паралельному розвитку двох наук: економіки охорони здоров'я й клінічної епідеміології [11].

Фармакоеконіміка – галузь економіки охорони здоров'я, що вивчає клінічні й економічні переваги лікарських препаратів і різних варіантів фармакотерапії, наука, що визначає можливість ефективного використання ресурсів охорони здоров'я [5, 12]. Сам термін «фармакоеконіміка» походить від поєднання слів *pharmakon* – ліки та «*oeconomia*» – економія. Вперше він був введений у 1986 р. на Конгресі фармацевтів Канади в м. Торонто, коли R. Townsend із фармацевтичної компанії «Upjon» використав його у своїй доповіді. Перші дослідження з фармакоеконіміки стосувались аналізу витрат і ефективності лікування СНІДу новим лікарським препаратом (група ретровірусних препаратів). Це модельне дослідження базувалося на даних клінічних випробувань, які показали, що вартість лікування становить 10 тис. доларів на один рік життя і при цьому тривалість виживання хворих збільшується на один рік за умови використання лікарського препарату. Необхідно було прийняти рішення про доцільність державного відшкодування витрат на цей лікарський препарат для хворих на СНІД [5].

У відповідь на зростаючі витрати на лікарські препарати уряди країн Європи впроваджують останніх двох десятиліть застосовують заходи з раціоналізації й оптимізації вартісної ефективності лікарської терапії. Уперше офіційні вимоги до фармацевтичних компаній про надання економічного обґрунтування використання їхніх лікарських препаратів були запроваджені в 1993 р. в Австралії й Новій Зеландії [13].

З 1993 р. австралійська Рада по пільговим лікарським препаратам (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) почала використовувати фармакоеконімічну ефективність як критерій для ухвалення рішення про державні компенсаційні виплати за використання лікарських препаратів відповідно до Реєстру пільгових лікарських препаратів. У тому ж році в Новій Зеландії було засновано Фармацевтичне керування (Pharmaceutical Management Agency – PHARMAC), у завдання якого входить адміністрування Фармацевтичного реєстру. Рекомендації PHARMAC ґрунтуються на порівнянні витрат і ефективності застосування лікарських препаратів і технологій лікування.

З 1995 р. у Канаді надання фармакоеконімічних даних є необхідною умовою включення нових лікарських препаратів у місцеві списки рекомендованих лікарських засобів. За-

явки на включення повинні бути складені відповідно до нормативних документів Канадського координаційного правління по оцінці технологій охорони здоров'я (Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment) або Міністерства охорони здоров'я Канади. У наступні 10 років аналогічні вимоги були впроваджені в більшості європейських країн [1, 13].

Своєрідним стандартом у проведенні фармакоеконімічних досліджень є діяльність Національного інституту оцінки клінічної якості (NICE), заснованого у Великобританії в 1999 р. Його завдання – оцінка клінічних переваг і економічної ефективності засобів лікування, що надаються Міністерством охорони здоров'я та Національною асамблеєю. NICE не приймає рішень безпосередньо по компенсаційних виплатах, але дає рекомендації з використання лікарських препаратів, які можуть призначатися всім пацієнтам або обмеженим групам, або не рекомендує їх застосування.

Таким чином, головною метою фармакоеконімічних досліджень є оцінка ефективності методів лікування, використання різних лікарських препаратів для лікування конкретних захворювань при умові забезпечення ефективного і у той же час дешевого лікування. За такої мети послідовно вирішуються завдання: аналіз результатів терапії в межах впливу на охорону здоров'я і суспільство; з'ясування соціально-економічних втрат від захворювань; порівняння вартості лікування та можливий вплив на якість життя; порівняння альтернативних варіантів лікування, оцінка їх економічної і клінічної ефективності; раціональний вибір лікарських препаратів для оптимізації лікарської терапії; підсумки та контроль витрат [4, 14, 15].

В основу фармакоеконімічного аналізу покладені певні методи досліджень, як правило, не менше одного з п'яти існуючих [3, 12, 16] (табл. 1).

Дані використання методів фармакоеконімічного аналізу при відшкодуванні витрат на придбання лікарських препаратів за кордоном наведені в роботі Л.В. Кобзарь [10].

За кордоном давно прийшли до усвідомлення важливості й необхідності використання методів фармакоеконімічного аналізу й доказової медицини в практиці охорони здоров'я, що дозволяє, крім підвищення якості терапії та, відповідно, якості життя людей, істотно заощаджувати витрати на конкретного хворого, у тому числі на придбання лікарських препаратів [6].

Прийнятне співвідношення вартості й ефективності лікарських препаратів у деяких країнах уже стало необхідною умовою його ви-

Таблиця 1. Методи фармакоекономічних досліджень і оцінка їх результатів

Метод досліджень	Оцінка результатів
COI – «вартість лікування хвороби» (cost of illness analysis)	Альтернативні варіанти не з'ясовуються і не використовуються
CEA – «витрати – ефективність» (cost – effectiveness analysis)	Альтернативні варіанти за результатами досягнення однакового результату в натуральних показниках
CMA – «мінімізація витрат» (cost – minimization analysis)	Еквівалентні результати за усіма курсами лікування; результати лікування не вимірюються
CUA – «витрати – корисність» (cost – utility analysis)	Оцінюється еквівалентність результативна або нерівноцінна за ступенем досягнення (роки якісного збереження життя)
CBA – «витрати – вигода»	Оцінюється ефективність результативна або нерівноцінна за ступенем досягнення у фінансовому (грошовому) виразі

Примітка. Пряма і супутня ефективність у грошових одиницях при усіх методах дослідження.

користання при створенні державних або муніципальних реєстрів з дозволу до застосування лікарських препаратів.

У 1984 р. вперше у світі Австралія законодавчо затвердила застосування критеріїв співвідношення вартості й ефективності для реєстрації й використання лікарських препаратів на території країни. Зараз аналогічні програми впроваджені у Франції, Нідерландах, деяких штатах США й інших країнах (табл. 2). У вказаних країнах офіційно закріплена необхідність фармакоекономічного доказу економічних переваг за результатами фармакоекономічних досліджень при прийнятті рішень щодо включення лікарських препаратів до формулярів, а також відшкодування їх вартості [17, 18].

В останні кілька років в Україні значно зріс інтерес до фармакоекономічних методів вартісної оцінки ефективності медичних технологій, схем лікарської терапії. З'явилися перші цілісні дослідження в галузі фармакоекономіки, дослідження із застосуванням математичних моделей, шкал оцінки якості життя пацієнтів. І головне – в Україні започаткована фармакоекономіка як наука [19].

Накопичується досвід проведення фармакоекономічних досліджень стосовно встановлення оптимальних схем лікарського забезпечення хворих за нозологічними формами захворювань, пільгових категорій населення, населення промислових регіонів в умовах впровадження страхової медицини, рецептури тощо [9, 13].

Так, завдяки фармакоекономічним дослідженням запропоновані наукові підходи до удосконалення лікарського забезпечення пільгового контингенту населення в умовах промислового регіону; обґрунтовані підходи фармакоекономічного аналізу препаратів рослинного походження при створенні національного переліку основних лікарських за-

собів; здійснено фармакоекономічне обґрунтування вибору гіполіпідемічних лікарських препаратів і антидепресантів; проведена фармакоекономічна оцінка антибактеріальних препаратів, вартості лікування хворих із серцево-судинними захворюваннями в амбулаторних умовах; застосовані методи фармакоекономічного аналізу при вивченні використання антибактеріальних препаратів у багатопрофільному стаціонарі; досліджена ефективність антагоністів кальцію шляхом фармакоекономічного аналізу; проведений аналіз арсеналу лікарських засобів для лікування хворих із психічними розладами; досліджені фармакоекономічні аспекти застосування інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту в клінічній практиці; досліджені фармакоекономічні аспекти санаторно-курортного лікування хворих; проведений аналіз динаміки арсеналу гормональних контрацептивів з метою вивчення фармакоекономічних аспектів контрацепції в Україні; здійснений фармакоекономічний аналіз фармакотерапії ревматоїдного артриту в умовах стаціонара, проведені порівняльні дослідження α -адреноблокаторів тощо [1, 11, 12, 15, 18–20].

На підставі використання фармакоекономічних методів при дослідженнях медичної та лікарської допомоги населенню України формується нормативно-правова база, яка все більше впливає на організаційно-економічні заходи з охорони здоров'я. Серед них – створення переліків лікарського забезпечення для лікувально-профілактичних закладів, розробка тимчасових галузей уніфікованих стандартів медичних технологій, Національний перелік основних (життєво необхідних) лікарських засобів і виробів медичного застосування та ін. [7–9, 11].

Таким чином, фармакоекономіка та методи її аналізу посідають важливе місце у загальнодержавних заходах з подальшого розвит-

Таблиця 2. Законодавчий рівень запровадження фармакоекономічних досліджень у деяких країнах Європи

Країна	Офіційний або законодавчий орган	Тип оцінки	Період запровадження
Австралія	Законодавчо закріплено	Економічна експертиза	Постійно
Нідерланди	Фонд медичного страхування (Ziekenfondstraad)	Економічна оцінка нових лікарських препаратів, які не охоплюються системою стандартних цін	З середини 1999 р.
Португалія	Закон 305/98 Infamed (агентство, яке займається питанням відшкодування витрат на лікарські препарати)	Економічна експертиза лікарського препарату для його включення у формуляр	З 1998 р.
Фінляндія	Законодавчо закріплено	Проведення фармакоекономічної оцінки (вартість/ефективність) при поданні заявки на «обґрунтовану оптову ціну» у раду по ціноутворенню на лікарські препарати	Те саме
Данія	Добровільна домовленість між асоціацією виробників фармацевтичних препаратів і МОЗ	Надання результатів фармакоекономічного дослідження при поданні заявки на включення до формуляру нових лікарських препаратів	2 роки дослідження з подальшою оцінкою результатів впродовж 3–5 років
Великобританія	Департаментом охорони здоров'я створено Національний інститут клінічної якості (NICE)	Фармакоекономічна оцінка нових технологій	Щорічно по 30
Іспанія	МОЗ	Дослідження з метою визначення можливостей використання результатів економічної експертизи при вирішенні питання ціноутворення й відшкодування витрат за лікарські препарати	Щорічно
Франція	Експертний комітет	Аналіз результатів фармакоекономічних досліджень, поданих до комісії, яка визначає політику відшкодування витрат	Те саме

ку охорони здоров'я. За кордоном вони відіграють провідне місце при наданні медичних послуг і лікарської допомоги населенню в умовах страхової медицини, при відшкодуванні вартості лікарських препаратів, а тому там створені умови для закріплення фармакоекономічних досліджень на законодавчому рівні.

В Україні започаткована фармакоекономіка як наука, а також опрацьовані методи її аналізу, які все активніше використовуються у вітчизняній охороні здоров'я. Досвід їх використання показує, що на сучасному етапі вони

надають можливість оптимізувати систему фінансування за умов наявності обмежених коштів і раціонального їх використання на державному, обласному (регіональному) рівнях і на рівні окремих медичних установ. Особливо це важливо для медичного і лікарського забезпечення хворих за нозологіями, які потребують застосування високовартісних медичних технологій і значного арсеналу як закордонних, так і вітчизняних ліків, при дослідженні можливостей пошуку альтернативних варіантів за умови збереження терапевтичної ефективності.

Література

1. Прикладная фармакоэкономика: Учеб. пособие. Под ред. В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 336 с.
2. Омеляновский В.В. Проблема фармакоэкономики в современной практической медицине. Детская больница 2001; 4: 28–36.

3. *Кобяцкая Е.Е.* Методы экономических оценок в практике здравоохранения (опыт фармакоэкономики). Экономика здравоохранения 2001; 9: 23–26.
4. *Гиляревский С.Р.* Современные принципы анализа экономической эффективности медицинских вмешательств. Там же: 19–22.
5. *Залиська О.М.* Основи фармакоекономіки. За ред. Б.Л. Парновського. Львів: Афіша, 2002. 360 с.
6. *Косарев В., Лотков В., Бабанов С.* Фармакотерапия, основанная на доказательствах. Врач 2006; 4: 28–30.
7. *Косарев В.В., Бабанов С.А.* Значение формулярной системы в рациональном использовании лекарственных средств. Экономика здравоохранения 2001; 9: 32–34.
8. *Немченко А.С., Панфилова А.Л.* Фармакоэкономика как важнейший инструмент формирования Национальной лекарственной политики. Провизор 2003; 22: 3–5.
9. *Залиська О.М., Парновський Б.Л.* Фармакоекономічні підходи до розвитку теорії та практики визначення потреби в лікарських засобах. Фарм. журн. 2003; 3: 25–31.
10. *Кобзарь Л.В.* Современная концепция фармакоэкономических исследований. Фармация 2000; 49, 5: 11–13.
11. *Прикладная фармакоэпидемиология: Учеб. для вузов.* Под ред. В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 384 с.
12. *Васькова Л.Б., Мусина Н.З.* Методы и методики фармакоэкономических исследований. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 112 с.
13. *Залиська О.М., Парновський Б.Л., Калинюк Т.Г.* Досвід канадської системи страхування щодо фармацевтичного забезпечення хворих. Фарм. журн. 1998; 6: 16–18.
14. *Гильдеева П.Н.* Совершенствование формирования перечня лекарственных средств в программе дополнительного лекарственного обеспечения. Фармация 2007; 1: 3–5.
15. *Гудзенко О.П., Толочко В.М., Тихонов О.І.* Наукові підходи до удосконалення лікарського забезпечення пільгового контингенту населення в умовах промислового регіону. Вісник фармації 2001; 3: 92.
16. *Лопатин П.В.* Методики фармакоэкономических исследований. Фармация 2000; 49, 5: 34–35.
17. *Омельяновский В.В.* Роль фармакоэкономики в выработке законодательных решений по лекарственному обеспечению. Фармация 2001; 2: 10–12.
18. *Пилипцевич Н.Н.* Фармакоэкономика, теоретические основы и практические аспекты развития фармакоэкономических исследований в Беларуси. Вопросы организации и информатизации здравоохранения 2001; 3: 7–10.
19. *Залиская О.* Фармакоэкономика: первые результаты и перспективы внедрения в Украине. Провизор 2002; 24: 10–12.
20. *Боржиевський Ц.Ц., Боржиевський О.А., Боржиевський А.Ц.* Вартість та економічна ефективність різних методів лікування хворих на уретеролітаз. Практична медицина 2003; 9, 2: 131–136.

ФАРМАКОЕКОНОМІКА В СИСТЕМІ ЗДРАВООХРАНЕННЯ

Т.І. Ермоленко, Т.В. Звягинцева, М.В. Заричкова

Рассмотрены роль и значение фармакоэкономики в рациональном использовании имеющихся ресурсов для здравоохранения. Приведены основные методы фармакоэкономического анализа для разработки мер по рационализации и оптимизации стоимостной эффективности лекарственной терапии.

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ, лекарственная терапия, затраты.

PHARMACOECONOMICS IN SYSTEM OF THE HEALTH PROTECTION

T.I. Yermolenko, T.V. Zvyagintseva, M.V. Zarichkova

A role and value of the pharmacoeconomics is examined in the rational use of the present resources for the health protection. The basic methods of pharmacoeconomical analysis are formulated for an economical ground on rationalization and optimization of cost efficiency of medicine.

Key words: pharmacoeconomical analysis, officinales therapy, expenses.

Поступила 13.01.09

ТЕРАПІЯ

ФНО- α , ИЛ-6, С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК
КАК МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ
ПРИ КЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ
ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ*В.И. Золотайкина**Харьковский национальный медицинский университет*

Исследованы уровни иммуновоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, а также С-реактивного белка в плазме крови при острой сердечной недостаточности (ОСН) и их взаимосвязи со структурно-функциональным состоянием миокарда. Изучены три клинические формы ОСН: декомпенсированная, гипертензивная и левожелудочковая – отек легких. Установлено, что уровни цитокинов и С-реактивного белка увеличиваются при всех изученных клинических вариантах ОСН.

Ключевые слова: острая сердечная недостаточность, фактор некроза опухолей α , интерлейкин-6, С-реактивный белок.

Место иммуновоспалительных маркеров в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) изучено достаточно широко: популяционными исследованиями больных с ХСН доказано неблагоприятное прогностическое значение увеличенного уровня ФНО- α , ИЛ-6 [1–6] и С-реактивного белка (СРБ) [7–9], установлена связь активации иммуновоспалительных механизмов с симпатoadреналовой, ренин-ангиотензиновой системами, дисфункцией эндотелия, про- и антиоксидантным дисбалансом и другими патогенетическими звеньями ХСН [10–14], определена роль иммуновоспалительного процесса в индукции и прогрессирующем развитии ремоделирования миокарда и соответственно степени тяжести ХСН [3–5, 10, 12].

При ХСН триггерными факторами экспрессии ФНО- α в эндотелиоцитах и кардиомиоцитах являются напряжение сдвига, механическая перегрузка миокарда дилатированного левого желудочка, ишемия и гипоксия миокарда. Эти процессы ассоциируются с повышением уровней ангиотензина II, катехоламинов, кортизола, выделением эндотоксина из застойного кишечника, свободнорадикальным повреждением мышц. ФНО- α совместно с ИЛ-1 и ИФН- γ стимулирует синтез ИЛ-6, что приводит к активации каскада цитокинов с мощными иммуновоспалительными свойствами, для которых характерна перекрестная, синергическая аддитивная актив-

ность [3–5, 12, 14, 15]. Важным маркером воспаления является СРБ, который относится к белкам острофазового ответа. Синтез и секреция белка происходят в печени, регулируются преимущественно цитокинами, прежде всего ИЛ-6, в меньшей степени ИЛ-1 и ФНО- α . При разных видах сердечно-сосудистой патологии найдена высокая корреляция между ИЛ-6 и СРБ [16, 17]. В большинстве исследований определено прогрессирующее увеличение уровней ФНО- α , ИЛ-6, СРБ по мере утяжеления ХСН [4, 5, 7, 8, 10, 12].

Острая сердечная недостаточность (ОСН) меняет течение ХСН и ухудшает ее прогноз в результате комбинации взаимопотенцирующих механизмов, включающих нейрогуморальную активацию, апоптоз и воспалительный каскад [9, 18, 19]. Переход компенсированного состояния в декомпенсированное происходит в результате срыва нейрогуморальной адаптации, важнейшими составляющими которой, наряду с симпатической нервной системой, ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, эндотелиальной функцией, вазопрессинном и натрийуретическими пептидами, являются молекулы воспаления [20–24].

Авторы [21] считают патогенез ОСН многофакторным, в нем участвует максимальное напряжение функции нейрогуморальных систем, иммуновоспалительных механизмов, свободнорадикальных процессов, перекисно-го окисления липидов, которые при компен-

сированной ХСН находятся в относительно сбалансированном состоянии.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Украинской ассоциации кардиологов выделены следующие клинические варианты ОСН: декомпенсированная (ДОСН), гипертензивная (ГОСН), левожелудочковая (ОЛЖН) – отек легких, кардиогенный шок, сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом, правожелудочковая недостаточность [22–25]. Все они имеют отличительные клинические характеристики и спектр патогенетических нарушений, а также, возможно, иммуновоспалительной реакции, что не нашло достаточного отражения в доступной нам литературе.

Целью настоящего исследования явилось изучение патогенетической роли цитокинов ФНО- α и ИЛ-6, а также СРБ, связь этих маркеров воспаления с кардиогемодинамикой при ОСН и таких ее клинических вариантах, как ДОСН, ГОСН, ОЛЖН.

Материал и методы. Обследовано 95 больных ИБС, находившихся на стационарном лечении по поводу ОСН в условиях отделения интенсивной терапии 27-й городской клинической больницы. Среди обследованных было 17 (18 %) мужчин и 78 (82 %) женщин, возраст которых колебался от 54 до 82 лет и в среднем составил (66,3 \pm 5,4) года. Согласно классификации Европейского общества кардиологов (2005) и Украинской ассоциации кардиологов (2006), были выделены следующие группы: 1-я – ДОСН (30 чел.) – диагностировалась на основании жалоб и симптомов ОСН умеренной степени выраженности, которые не соответствуют критериям кардиогенного шока, отека легких или гипертонического криза; 2-я – ГОСН (32 чел.) – симптомы ОСН у больных с относительно сохранной функцией левого желудочка в сочетании с высоким артериальным давлением и рентгенологической картиной венозного застоя или гипертонического криза; 3-я – ОЛЖН (отек легких, 33 чел.) – пациенты с тяжелым респираторным дистрессом, ортопноэ, влажными хрипами в легких, сатурацией кислорода менее 90 % до начала лечения. Контрольную группу составили 15 пациентов с ИБС без признаков СН, репрезентативных по возрасту и полу.

Критерии исключения из исследования – острый коронарный синдром, дисфункция митрального, аортального, трикуспидального клапанов, ХОБЛ, ТЭЛА, перикардит, анемия II–III степени, тиреотоксикоз, хроническая почечная недостаточность, онкозаболевания, а также случаи, при которых причиной декомпенсации послужили ОРВИ или пневмония.

Обследование больных включало анализ жалоб, анамнеза с акцентом на факторы, способствовавшие обострению СН, проведение физикального, инструментальных (ЭКГ, эхоКГ), рентгенологического, клинического и биохимического лабораторных методов обследования. Клиническое состояние больных оценивали по специальной шкале оценки (модификация В.Ю. Мареева) [26]. Структурно-функциональное состояния миокарда исследовали методами эхоКГ и доплер-эхоКГ на аппарате «Ultima pro 30» (Нидерланды). Определяли следующие параметры: фракцию выброса (ФВ), конечно-диастолический, конечно-систолический размеры (КДР, КСР) левого желудочка, конечно-диастолический, конечно-систолический объемы (КДО, КСО) левого желудочка. Массу миокарда левого желудочка рассчитывали по формуле, принятой в Пенсильванском соглашении (Penn-Convention, 1997). Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали по формуле: ММЛЖ/площадь поверхности тела. Диастолическую функцию левого желудочка оценивали с помощью импульсной доплер-эхоКГ с апикальным доступом в 4-камерном сечении сердца с положением контрольного объема на уровне концов створок митрального клапана [27]. Время изоволюмического расслабления было не менее 65 мс. По характеру трансмитрального потока определяли следующие параметры диастолической функции левого желудочка: максимальную скорость кровотока в период раннего наполнения ЛЖ (Е, м/с) и максимальную скорость кровотока в период позднего наполнения ЛЖ за счет систолы предсердий (А, м/с). Выраженная диастолическая дисфункция диагностировалась при значении Е/А < 1,0. Уровень ФНО- α и ИЛ-6 в плазме крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов реактивов фирмы «ProCon», уровень СРБ – иммуносорбентным анализом реактивами фирмы «DAI» на фотометре «Мультискан» (США).

Статистическая обработка данных выполнена методом вариационной статистики (критерий Стьюдента). Взаимосвязь между признаками оценивали с помощью корреляционного анализа.

Результаты и их обсуждение. Сравнительный анализ уровней маркеров воспаления и кардиогемодинамики у больных с клиническими вариантами ОСН показал следующее (табл. 1).

Значения ФНО- α при ДОСН, ГОСН и ОЛЖН достоверно превышали нормальные показатели: при ДОСН уровень ФНО- α оказался выше контроля в 2,48 раза ($p < 0,001$), при ГОСН – в 2,57 раза ($p < 0,001$), при ОЛЖН – в 3,47 раза ($p < 0,001$). Соответственно наиболее высокий

Таблица 1. Уровень ФНО- α , ИЛ-6, СРБ и показателей кардиогемодинамики при клинических вариантах острой сердечной недостаточности ($M \pm m$)

Показатель	Клинические варианты острой сердечной недостаточности			Контроль (n=15)
	декомпенсированная (n=30)	гипертензивная (n=32)	левожелудочковая (n=33)	
ФНО- α , пкг/мл	126,99 \pm 23,17*	131,55 \pm 28,60*	177,80 \pm 35,77*	51,2 \pm 6,8
ИЛ-6, пкг/мл	117,0 \pm 21,1*	115,86 \pm 24,30*	156,0 \pm 18,4*	50,4 \pm 7,1
СРБ, мг/л	18,36 \pm 8,17*	19,33 \pm 7,44*	24,79 \pm 8,30*	4,80 \pm 0,05
КДР, см	4,62 \pm 0,86 [#]	4,38 \pm 0,38 [^]	5,78 \pm 1,02*	4,9 \pm 0,1
КСР, см	3,18 \pm 0,58	2,96 \pm 0,25 [^]	4,19 \pm 0,92*	3,20 \pm 0,04
КДО, см ³	99,35 \pm 51,60	86,54 \pm 18,70	164,93 \pm 68,30*	91,2 \pm 8,7
КСО, см ³	58,01 \pm 18,55 [#]	32,99 \pm 7,04 [#]	111,34 \pm 6,32*	41,2 \pm 4,9
ИММЛЖ, г/м ²	191,98 \pm 80,50 [^]	174,14 \pm 55,45 [^]	265,27 \pm 92,27*	147,12 \pm 3,20
ФВ, %	52,65 \pm 6,32	58,21 \pm 3,43	38,77 \pm 7,77*	63,10 \pm 4,31
Е/А, Ед.	0,79 \pm 0,02 [^]	0,64 \pm 0,04*	0,73 \pm 0,02*	1,37 \pm 0,03
Оценка клин. состояния, баллы	9,07 \pm 0,40*	8,11 \pm 0,05*	12,91 \pm 1,13*	1,80 \pm 0,03

Примечание. Различия достоверны по сравнению с контролем: * $p < 0,001$; # $p < 0,01$; ^ $p < 0,05$.

показатель уровня ФНО- α в плазме крови отмечен при ОЛЖН, он достоверно отличался от такового при ДОСН (в 1,4 раза, $p < 0,05$) и ГОСН (в 1,35 раза, $p < 0,05$). Аналогичные результаты были получены при анализе других маркеров воспаления – ИЛ-6 и СРБ. Так, уровень ИЛ-6 при ДОСН превышал контрольное значение в 2,32 раза ($p < 0,001$), при ГОСН – в 2,3 раза ($p < 0,001$), при ОЛЖН – в 3,09 раза ($p < 0,001$). Все значения достоверно отличались от нормы, при сравнении показателей ИЛ-6 между группами больных с клиническими вариантами ОСН достоверными оказались отличия между ОЛЖН и ДОСН (в 1,3 раза, $p < 0,05$), ОЛЖН и ГОСН (в 1,34 раза, $p < 0,05$).

Значения СРБ у пациентов с клиническими вариантами ОСН достоверно превышали показатели контрольной группы: при ДОСН в 3,82 раза ($p < 0,001$), при ГОСН в 4,02 раза ($p < 0,001$), при ОЛЖН в 5,16 раза ($p < 0,001$). Наиболее высокий уровень СРБ, достоверно отличающийся от такового в группах сравнения, наблюдался у больных с ОЛЖН ($p < 0,001$ по сравнению с ДОСН и $p < 0,05$ по сравнению с ГОСН). Уровни показателей ФНО- α , ИЛ-6 и СРБ в группах пациентов с ДОСН и ГОСН достоверно не различались.

Наиболее выраженные изменения морфофункциональных показателей миокарда определялись в группе с ОЛЖН, что проявлялось значительным увеличением размеров и объемов полости левого желудочка, снижением сократительной способности миокарда, увеличением ИММЛЖ по сравнению как с контрольной группой, так и с пациентами с ДОСН и ГОСН. Достоверность различий показателей

гемодинамики у больных ОЛЖН при сопоставлении с больными ДОСН и ГОСН составила: по значениям КДР ($p < 0,05$; $p < 0,05$), КСР ($p < 0,05$; $p < 0,001$), КДО ($p < 0,05$; $p < 0,001$), КСО ($p < 0,001$; $p < 0,001$), ИММЛЖ ($p < 0,05$; $p < 0,05$), ФВ ($p < 0,05$; $p < 0,05$).

Наиболее низкое соотношение Е/А определялось у пациентов с ГОСН, что в сочетании с нормальными значениями ФВ, КДР, КСР, КДО, КСО свидетельствует о диастолической дисфункции миокарда в этой группе. У пациентов с ОЛЖН снижение Е/А в сочетании с дилатацией полости левого желудочка и уменьшение инотропной функции указывает на сочетание систолической и диастолической дисфункции.

Представленные нарушения морфофункциональных показателей миокарда соответствовали степени тяжести клинических проявлений ОСН, из числа которых учитывались и оценивались в баллах следующие клинические симптомы: жалобы на одышку, перебои в работе сердца, положение больного в постели, набухание шейных вен, влажные хрипы в легких, ритм галопа, отеки, повышение систолического давления (согласно критериям шкалы оценки тяжести состояния пациента по В.Ю. Марееву) [26]. Комплексная оценка клинического состояния по шкале В.Ю. Мареева показала наибольшее значение суммы баллов при ОЛЖН ($p < 0,001$ при сравнении с контролем), меньшее число баллов определялось при ДОСН и ГОСН ($p < 0,001$).

Изучение корреляционных связей показало, что коэффициенты корреляции ФНО- α составили с КДР $r = 0,44$, КСР $r = 0,61$, КДО

$r=0,71$, КСО $r=0,71$, ИММЛЖ $r=0,89$, ФВ $r=-0,88$, Е/А $r=-0,88$, показателем клинического состояния $r=0,99$. Уровень ИЛ-6 имел следующие значения корреляционных связей: с КДР $r=0,44$, КСР $r=0,61$, КДО $r=0,71$, КСО $r=0,72$, ИММЛЖ $r=0,89$, ФВ $r=-0,89$, Е/А $r=-0,88$, показателем клинического состояния $r=0,99$. Уровень острофазового показателя СРБ с КДР $r=0,34$, КСР $r=0,52$, КДО $r=0,63$, КСО $r=0,63$, ИММЛЖ $r=0,84$, ФВ $r=-0,823$, Е/А $r=-0,93$, показателем клинического состояния $r=0,98$.

Представленные результаты свидетельствуют, что наиболее высокая степень увеличения уровней ФНО- α , ИЛ-6 и СРБ имела место у больных с ОЛЖН, что ассоциировалось и значительно коррелировало с такими показателями нарушений кардиогемодинамики, как дилатация полости левого желудочка, увеличение ИММЛЖ, снижение сократительной способности миокарда. Обращает внимание, что в группах пациентов с ДОСН и ГОСН уровни иммуномедиаторов превышали норму в несколько раз и не различались между собой, при этом значения параметров гемодинамики, оставаясь в пределах должных величин, при сравнении групп с ДОСН и ГОСН имели недостоверные тенденции к отличию.

С целью более глубокого понимания причин иммуновоспалительной активации при клинических вариантах ОСН изучен диапазон индивидуальных значений ФНО- α , ИЛ-6, СРБ и проведен анализ иммуномедиаторов в общей группе больных с ОСН, разделенной по характеру нарушения систолической функции. При ДОСН уровень ФНО- α колебался от 69,01 до 231,3 пкг/мл, ИЛ-6 – от 77,9 до 245,4 пкг/мл, СРБ – от 11,3 до 38,8 мг/л; при ГОСН – соответственно от 59,54 до 217,6, от 77,9 до 228,3 пкг/мл и от 9,2 до 37,1 мг/л. В группе

больных с ОЛЖН колебания значений ФНО- α составили от 65,45 до 248,6 пкг/мл, ИЛ-6 – от 79,6 до 268,7 пкг/мл, СРБ – от 12,2 до 39,2 мг/л. Представленные результаты указывают на сходный диапазон значений ФНО- α , ИЛ-6 и СРБ при рассматриваемых клинических вариантах ОСН.

Результаты сравнения степени иммуновоспалительной активации и кардиогемодинамики у больных ОСН с систолической дисфункцией (ФВ < 40 %) и сохраненной систолической функцией (ФВ > 40 %) представлены в табл. 2. Закономерно, что в группе с систолической дисфункцией имели место более значимые нарушения морфофункциональных параметров миокарда, которые достоверно отличались от таковых в группе с сохраненной систолической функцией. Эти данные сочетались с определяемыми в группе с систолической дисфункцией более выраженными признаками иммуновоспалительной активации. Показатель ФНО- α превышал контроль в 3,2 раза ($p < 0,05$), ИЛ-6 – в 2,7 раза ($p < 0,05$), СРБ – в 6 раз ($p < 0,001$). Вместе с тем, у пациентов с сохраненной систолической функцией и относительно благоприятным гемодинамическим профилем значения иммуномедиаторов также были достоверно выше нормы: уровень ФНО- α в 2,9 раза ($p < 0,05$), ИЛ-6 в 2,3 раза ($p < 0,05$), СРБ в 4,6 раза ($p < 0,001$), превышая контрольные показатели. Это свидетельствует о том, что ОСН как таковая не всегда в связи с кардиогемодинамическими нарушениями ассоциируется с иммуновоспалительной активацией, и указывает на существование разных механизмов активации и реализации эффектов иммуномедиаторов у больных с отдельными клиническими вариантами ОСН.

При ХСН активация каскада цитокинов, дисбаланс про- и противовоспалительных ци-

Таблица 2. Динамика уровней ФНО- α , ИЛ-6, СРБ и морфофункциональных показателей миокарда в зависимости от его сократительной способности ($M \pm m$)

Показатель	Систолическая дисфункция (n=45)	Сохраненная систолическая функция (n=50)	p
ФНО- α , пкг/мл	166,3 \pm 26,1	148,36 \pm 19,20	<0,05
ИЛ-6, пкг/мл	134,58 \pm 38,52	114,81 \pm 33,61	<0,001
СРБ, мг/л	30,96 \pm 6,60	21,27 \pm 5,78	<0,05
КДР ЛЖ, см	5,42 \pm 0,38	4,41 \pm 0,40	<0,05
КСР ЛЖ, см	4,10 \pm 0,21	3,35 \pm 0,01	<0,05
КДО ЛЖ, см ³	145,20 \pm 15,56	86,52 \pm 5,11	<0,001
КСО ЛЖ, см ³	96,45 \pm 13,11	43,21 \pm 4,23	<0,001
ФВ ЛЖ, %	35,99 \pm 0,11	58,21 \pm 2,89	<0,001
Е/А, Ед.	0,73 \pm 0,10	0,67 \pm 0,09	<0,05
Оценка клин. состояния, баллы	2,48 \pm 0,60	8,67 \pm 0,09	<0,001

токинов в сторону преобладания провоспалительных происходит в миокарде, скелетных мышцах, иммунокомпетентных клетках. Для развития ОСН наиболее важное значение имеют миокардиальные цитокины, гиперэкспрессия которых приводит к ряду неблагоприятных эффектов: нарушению сопряжения β -адренорецепторов с аденилатциклазой с блокированием β -адренергических сигналов, уменьшению гомеостаза внутриклеточного кальция с увеличением концентрации цитозольного Ca^{++} , активации металлопротеиназы, нарушению экспрессии ее ингибиторов с последующим разрушением фибриллярного коллагенового матрикса, оксидативному стрессу, экспрессии iNOS в кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках с последующей сверхпродукцией оксида азота и образованием при его взаимодействии с супероксиданионом высокотоксического пероксинитрита. Он так же, как и цитокины является не только маркером воспаления. СРБ оказывает прямое воздействие на эндотелий сосудов миокарда, вызывая снижение эффектов оксида азота и повышение продукции эндотелина-1, активирует систему комплемента, конечным продуктом которого является комплекс, атакующий мембрану кардиомиоцита с повышением внутриклеточной концентрации кальция и нарушением функции и/или гибелью кардиомиоцита, обладает прокоагулянтной активностью [28].

В итоге влияние ФНО- α , ИЛ-6, СРБ на миокард складывается из следующих составляющих: отрицательного инотропного действия, ремоделирования сердца с необратимой дилатацией полостей и гипертрофией кардиомиоцитов, нарушения эндотелийзависимой дилатации артериол, усиления апоптоза кардиомиоцитов. В большинстве исследований определена положительная корреляция между уровнями ФНО- α , ИЛ-6, СРБ и функциональным классом ХСН [4, 5, 12, 29].

Можно полагать, что при ОСН иммуновоспалительная активация имеет те же точки приложения воздействия на метаболические и ишемически-гипоксические процессы в миокарде, что и при ХСН, однако этот процесс по амплитуде и времени развивается значительно интенсивнее. Вместе с тем, при ОСН и ее клинических вариантах роль отдельных стимулов не определена.

Пусковыми факторами развития отдельных клинических форм ОСН у обследуемых пациентов были неконтролируемая гипертензия, нарушения ритма, усугубление ишемии миокарда на фоне физических и эмоциональных нагрузок, неадекватный комплайнс препаратов, диетические нарушения и, что чаще имело место, сочетание указанных причин. Так, у пациентов с ГОСН увеличение уровней

ФНО- α , ИЛ-6 и СРБ сочеталось с нормальными значениями КДР, КСР, КДО, КСО, ФВ и снижением соотношения Е/А, что свидетельствовало о существенном нарушении диастолической функции. В данном случае наиболее вероятной причиной активации иммунной системы явилась артериальная гипертензия и свойственное ей увеличение постнагрузки на миокард, его механическая перегрузка, увеличение напряжения сдвига и напряжения стенки миокарда с развитием «диастолического стресса». У больных с ОЛЖН индукторами сверхэкспрессии цитокинов и СРБ является увеличение внутримиекардиального напряжения дилатированного сердца, гипоксия и ишемия миокарда, наиболее выраженный дисбаланс гуморальных, эндотелиальных, свободнорадикальных триггерных факторов. Именно в этом случае существуют тесные причинно-следственные и взаимоопотенцирующие взаимодействия между иммуновоспалительской активацией и тяжестью гемодинамических нарушений (систолической дисфункцией левого желудочка). При ДОСН гиперэкспрессия ФНО- α , ИЛ-6 и СРБ ассоциировалась с диастолической дисфункцией и у части больных со снижением инотропной функции миокарда, что свидетельствует о вероятности суммации пусковых факторов сверхэкспрессии индукторов воспаления.

Таким образом, для ОСН характерна иммуновоспалительная активация, которая при рассмотренных клинических вариантах зависит от исходного состояния больных, нарушения систолической и/или диастолической функции миокарда, триггерных факторов возникновения и развития ОСН. Патогенетическое значение избыточной экспрессии ФНО- α , ИЛ-6 и СРБ при ОСН связано с их повреждающим действием на миокард, усугубляющим его дисфункцию.

Для решения вопроса о методах коррекции иммуновоспалительной активации при ОСН необходимы дальнейшие исследования.

Выводы

1. Острая сердечная недостаточность (ОСН) сопровождается увеличением уровней ФНО- α , ИЛ-6 и СРБ, что свидетельствует об иммуновоспалительной активации, которая имеет место при таких ее клинических вариантах, как декомпенсированная, гипертензивная и левожелудочковая ОСН. Наиболее выраженная экспрессия иммуномедиаторов определяется у пациентов с левожелудочковой ОСН.

2. Наиболее существенное повышение значений ФНО- α , ИЛ-6 и СРБ определялось у больных с систолической дисфункцией, однако у пациентов с сохраненной сократительной способностью миокарда и диастолической

дисфункцией уровни маркеров воспаления также были достоверно выше нормы. Этот факт свидетельствует о неоднозначности триг-

герных механизмов иммунновоспаления при разных клинических вариантах острой сердечной недостаточности.

Литература

1. Orus J., Roig E., Peresz-Villa F. et al. Prognostic value of serum cytokines in patients with congestive heart failure. *J. Heart Lung Transplant.* 2000; 19: 419–425.
2. Desval A., Petersen N., Feldman A. et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarion trial (VEST). *Circulation* 2000; 103: 255–259.
3. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В., Демьянец С.В. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты. Харьков, 2007: 85–90.
4. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли. *Сердечная недостаточность* 2000; 1, 4: 27–32.
5. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? Там же: 12–15.
6. Torre-Amnion G., Kapadia S., Benedict C. et al. Proinflammatory cytokine levels in patient with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J. Am. Coll. Cardiology* 1996; 27, 5: 1201–06.
7. Anand J.S., Latini R., Florea V.G. et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of Valsartan. *Circ.* 2005; 112: 1428–34.
8. Wei-Hsian Yin, Jaw-Wen Chen, Hsu-Lung Jen et al. Independent prognostic value of elevated high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure. *Am. Heart J.* 2004; 147, Issue: 931–938.
9. Alonso-Martinez J.L., Llorente-Diez B., Echegaray-Agara M. et al. C-reactive protein as predictor of improvement and readmission in heart failure. *Europ. J. Heart Failure* 2002 Jun.; 4 (3): 331–336.
10. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность как иммунопатологический и дисметаболический синдром. *Укр. кардиол. журн.* 2003; 3, 1: 17–19.
11. Krumhols M.H., Fonarov G.C. The treatment target in acute decompensated heart failure. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2001; 2 (Suppl. 2): 7–12.
12. Корж А.Н. Цитокины при хронической сердечной недостаточности: патогенетическое и клиническое значение. *Укр. кардиол. журн.* 2003; 2: 124–129.
13. Mann D.L. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present and foreseeable future. *Circ. Res.* 2002; 91, 11: 988–998.
14. Blum A., Miller H. Pathophysiology role of cytokines in congestive heart failure. *Annual Rev. Med.* 2001; 52: 15–27.
15. Anker S.D., von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* 2004; 90: 464–470.
16. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 448–454.
17. Harris T.B., Ferrucci L., Tracy R.P. et al. Association of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality and in the elderly. *Am. J. Med.* 1999; 106: 506–512.
18. Костюкевич О.И., Хадышьян Г.Г. Коррекция системного воспаления методом нутритивной поддержки у пациентов с ХСН II–IV ФК. *Сердечная недостаточность* 2005; 6, 5: 186–190.
19. Лапшина Л.А., Золотайкина В.И., Лепеева Е.А., Кононенко Л.Г. Динамика лейкотриена С4 и морфофункциональных показателей миокарда с острой сердечной недостаточностью при лечении кверцетином. *Междунар. мед. журн.* 2008; 14, 3 (55): 34–38.
20. Mueller C., Laule-Kilian K., Christ A. et al. Inflammation and long-term mortality in acute congestive heart failure. *Am. Heart J.* 2006 Apr.; 151 (4): 756–757.
21. Chen D., Assad-Kotner C., Orrego C., Torre-Amione G. Cytokines and acute heart failure. *Crit. Care Med.* 2008 Jan.; 36 (1 Suppl): 9–16.
22. Guidelines for Acute Decompensated Heart Failure Treatment. *Ann. Pharmacother* 2004; 38 (4): 649–660.
23. Acute Decompensated Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 65–67.
24. HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guidelines. *J. Cardiac Failure* 2006; 12, 1: 86–101.
25. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих. К.: Четверта хвиля, 2006. 47 с.
26. Мареев В.Ю. Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью. *Consilium medicum* 1999; 1, 3: 13–16.
27. Новиков В.И., Новикова Т.Н., Кузьмина-Крутецкая С.Р., Иронос В.Е. Оценка диастолической функции сердца и ее роль в развитии сердечной недостаточности. *Кардиология* 2001; 2: 78–84.
28. Ковальова О.М., Кравчун П.Г., Демьянец С.В. Роль С-реактивного білка у розвитку та прогресуванні атеросклеротичного ураження судин (огляд літератури). *Журн. АМН України* 2004; 10, 1: 35–49.
29. Sato Y., Takatsu Y., Kataoka K. et al. Serial circulation concentration of C-reactive protein, interleukin (IL)-4, and IL-6 in patients with left heart decompensation. *Clin. Cardiol.* 1999; 22: 811–813.

ФНО- α , ІЛ-6, С-РЕАКТИВНИЙ БІЛОК ЯК МАРКЕРИ СИСТЕМОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ КЛІНІЧНИХ ВАРІАНТАХ ГОСТРОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ***V.I. Золотайкіна***

Досліджено рівні імунізапальних цитокінів ФНО- α , ІЛ-6, а також СРБ в плазмі крові при гострій серцевій недостатності (ГСН) та їх взаємозв'язок із структурно-функціональним станом міокарда. Вивчені три клінічні форми ГСН: декомпенсована, гіпертензивна і лівошлуночкова – набряк легенів. Встановлено збільшення рівнів цитокінів і СРБ при всіх вивчених клінічних варіантах ГСН.

Ключові слова: *гостра серцева недостатність, фактор некрозу пухлин α , інтерлейкін-6, С-реактивний білок.*

TNF- α , IL-6, C-REACTIVE PROTEIN AS MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION ON CLINICAL VARIANTS OF ACUTE HEART FAILURE***V.I. Zolotaykina***

It was studied levels of immune inflammation cytokines TNF- α , IL-6, C-reactive protein in plasma on acute heart failure (AHF) and their connection with structurally functional condition. It was investigated 3 clinical forms of the AHF: decompensate, hypertensive and left ventricle – edema of the lungs. It was stated increasing of the cytokine's and CRP levels on all clinical variants of AHF.

Key words: *acute heart failure, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, C-reactive protein.*

Поступила 12.02.09

КАРДИОПУЛЬМОНАЛЬНА ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ. ТЕРАПИЯ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ

В.Н. Погорелов, С.В. Денисова

Харьковский национальный медицинский университет

Обзор посвящен проблеме сочетанной патологии: ишемическая болезнь сердца + хроническая обструктивная болезнь легких и ее осложнений. Приведена сравнительная статистика и рассматриваются вопросы синдрома взаимного отягощения и особенности его терапии с учетом собственных наблюдений.

Ключевые слова: атеросклероз, синдром взаимного отягощения, терапия.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой экономическую и социальную проблему, без тенденции к разрешению [1–4]. Прогноз заболевания наиболее неблагоприятен при сочетании ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В настоящее время отмечается увеличение количества больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с ХОБЛ. ИБС и ХОБЛ имеют ряд общих факторов риска. При наличии у больных этих двух заболеваний существует высокий риск развития синдрома взаимного отягощения, при котором наблюдается отягощающее влияние имеющихся патологий [5].

Распространенность ИБС и ее осложнений у больных ХОБЛ

ХОБЛ является одной из причин непрерывного роста заболеваемости. Эпидемиологические исследования показали, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ является не дыхательная недостаточность, как традиционно принято считать, а ИБС и сердечная недостаточность (СН) [6]. Согласно данным популяционных исследований, у больных ХОБЛ риск сердечно-сосудистой смерти составляет приблизительно 50 % от общего количества смертельных случаев [7].

В настоящее время стало известно, что нарушение функции легких прямо пропорционально зависит от выраженности сопутствующей патологии и особенно от сердечно-сосудистых заболеваний. Так, у больных ХОБЛ повышен риск развития атеросклеротического повреждения сосудов, СН и аритмий [5, 8–10]. В популяции больных ХОБЛ заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний приблизительно в два раза выше, чем у больных без этой патологии. В исследовании Lung Health Study [11] отмечается, что при снижении объема форсированного выдоха за

1 с (ОФВ₁) на каждые 10 % риск летальных сердечно-сосудистых заболеваний возрастает на 28 %, нефатальных – на 20 %, причем при СН систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) у больных ХОБЛ была проявлением ИБС [12]. Персистирование воспаления рассматривается как один из ведущих механизмов атерогенеза и сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ [2, 3]. С-реактивный протеин усиливает продукцию цитокинов, активизирует систему комплемента, стимулирует захват макрофагами ЛПНП, усиливает адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием [4]. Он является независимым предиктором развития кардиоваскулярных событий [3]. Имеется тесная корреляционная взаимосвязь между степенью обструкции и ростом показателя летальности [2, 11, 13]. У больных с тяжелой обструкцией бронхов в 2,1 раза чаще был выявлен перенесенный инфаркт миокарда [6, 11]. У 63 % больных ХОБЛ в период обострения обнаруживается стабильная стенокардия, у 57 % – нестабильная стенокардия, у 42 % – ишемия миокарда.

F.N. Rutten с соавт. изучал частоту встречаемости нераспознанной СН у 405 больных ХОБЛ [14]. Ранее недиагностированная СН была выявлена у 83 пациентов, из них 50,6 % имели систолическую дисфункцию ЛЖ сердца и 49,4 % – диастолическую. По мнению экспертов, ИБС была наиболее явной причиной систолической дисфункции ЛЖ сердца, тогда как гипертония, гипертрофия ЛЖ сердца и мерцание предсердий были частой причиной диастолической дисфункции сердца. Таким образом, распространенность СН при стабильном течении ХОБЛ в 4 раза выше, чем в целом у популяции лиц старше 65 лет [12]. У больных с тяжелой формой ХОБЛ одной из причин внезапной смерти является нарушение ритма сердца [5, 10].

У больных ХОБЛ суправентрикулярные и вентрикулярные формы нарушения ритма сердца встречаются часто и, как правило, создают дополнительные проблемы в лечении больных с бронхообструкцией. Исход заболевания зависит от фазы заболевания, степени выраженности и клинических проявлений ХОБЛ. Особое место занимает мультифокальная предсердная тахикардия, при которой прогноз течения ХОБЛ принято считать неблагоприятным. Большую роль играет сопутствующая ИБС и наличие левожелудочковой СН. Немаловажную роль в развитии нарушения ритма сердца у больных ХОБЛ играет прием теofilлина и его дериватов, дигоксина, β_2 -агонистов. Они увеличивают время проведения импульса через атриовентрикулярный узел, снижают рефрактерное время возбудимости узла. Все это дает основание считать, что перечисленные препараты обладают проаритмогенным эффектом. При длительном применении коротких β_2 -агонистов необходимо периодически исследовать интервал QT, при удлинении которого ($>0,45$ мс) следует отказаться от их применения. Кроме агонистов β -рецепторов влияние на длительность интервала QT оказывают хинидин, амиодарон, соталол, дизопирамид и некоторые антибиотики, антигистаминные и психотропные лекарственные средства. ХОБЛ являются ведущей причиной развития хронического легочного сердца [5, 15]. В основе развития хронического легочного сердца лежат гипертония в малом круге кровообращения, гипертрофия и дисфункция правого желудочка сердца, ведущие к СН и аритмии [5]. Известно, что нарушения ритма сердца встречаются у 7 % больных хроническим легочным сердцем, причем мерцательная аритмия у больных хроническим легочным сердцем является одним из явных признаков ИБС [5, 10, 16]. Приведенные результаты многоцентровых и наших исследований достаточно убедительно свидетельствуют о важной роли ХОБЛ в развитии ИБС и ее осложнений – СН и нарушения ритма сердца [5, 7, 11, 14, 16, 17].

Механизмы формирования атеросклероза и ИБС у больных ХОБЛ

Развитие атеросклероза как морфологического субстрата для ИБС у больных ХОБЛ поддерживается не всеми исследователями в силу того, что нарастающая гипоксия у данной категории больных якобы тормозит формирование атеросклероза [18], но наличие общих факторов риска ИБС у больных ХОБЛ, таких как курение, персистирующее системное воспаление, хронические инфекции (*Cytomegalovirus*, *Herpes simplex*, *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* и др.), подтверждает противоположное [2, 17, 19]. Это дает основа-

ние рассматривать развитие атеросклероза у больных ХОБЛ с позиций иммунно-воспалительных ответов.

В экономически развитых странах мира наблюдается тенденция к изменению структуры населения из-за увеличения доли пожилых и старых людей. Возраст этих людей выступает как фактор риска формирования в течение жизни метаболического, функционального и структурного фона в сосудистой стенке, который обуславливает не только усиление атеросклеротического процесса, но и возникновение новых его очагов в различных органах [1, 14, 15]. С возрастом ИБС протекает нередко на фоне ХОБЛ, особенностью которой является «немая» ишемия миокарда [20]. Как для ИБС, так и для ХОБЛ существует прямая связь между естественно возникающими возрастными изменениями и характером течения этих двух заболеваний. Итак, при старении в силу развивающихся морфологических и функциональных изменений, нарушения обменных процессов, снижения адаптационных возможностей создаются эндогенные предпосылки для развития патологического симптомокомплекса – синдрома взаимного отягощения [5, 7, 8, 9, 18, 19]. Таким образом, сходные патогенетические механизмы ИБС и ХОБЛ: иммунное воспаление, избыточная продукция активных форм кислорода, оксидантный стресс, активация перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной защиты, поломка клеточных и митохондриальных мембран, нарушение в дыхательной цепи, разобщение окисления с фосфорилированием и накопление в митохондриях кардиомиоцитов кальция, – все это способствует формированию синдрома взаимного отягощения, общей результирующей которого есть атеросклероз [5, 8, 9, 16, 19].

В настоящее время накопилось много данных о том, что хроническое персистирующее системное воспаление органов дыхания влияет на формирование атеросклероза у больных ХОБЛ [2, 3]. Так, известно, что СРБ усиливает продукцию цитокинов, активирует систему комплемента, стимулирует захват ЛПНП макрофагами, усиливает адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием. СРБ является мощным независимым фактором – предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и летальности [4]. По данным Framingham Study, уровни СРБ менее 1, 1–3 и более 3 мг/л соответствовали низкому, умеренному и высокому риску развития сердечно-сосудистых событий [3]. В исследовании NHNES III лица с тяжелой бронхиальной обструкцией ($ОФВ_1 < 50\%$) в 2,74 раза чаще имели высокие уровни СРБ (>10 мг/л) по сравнению с лицами без бронхиальной обструкции. У пациентов с умерен-

ной обструкцией (ОФВ₁=50–80 %) повышенные и высокие уровни СРБ обнаруживали в 1,41 и 1,56 раза чаще, чем у лиц с нормальными функциональными показателями. Кроме того, у участников исследования в 2,1 раза чаще выявляли ЭКГ-признаки перенесенного инфаркта миокарда [2]. Таким образом, исследование подтверждает, что ХОБЛ – это хроническое персистирующее воспаление, которое создает условия для формирования атеросклероза и кардиоваскулярной патологии.

Выбор препаратов, используемых для лечения ИБС у больных ХОБЛ

Лечебные и профилактические мероприятия у больных ХОБЛ зависят от наличия сопутствующих заболеваний (васкулиты малого круга кровообращения, сердечная недостаточность и нарушения ритма сердца). Основными препаратами для поддерживающей терапии больных ХОБЛ являются ингаляционные антихолинергические препараты, β_2 -агонисты короткого действия и глюкокортикостероиды [13]. Бронходилататоры положительно действуют на одышку, однако их использование может быть ограничено с нарастанием кардиоваскулярного риска у больных ХОБЛ. В период лечения больных сочетанной патологией ИБС и ХОБЛ нередко развивается пароксизмальная форма фибрилляции предсердия, как ответ на применение теофиллинов и β_2 -агонистов в терапии ХОБЛ. Ведущая роль в терапии артериальной гипертензии у больных ХОБЛ отведена антагонистам кальция, которые, кроме контроля артериального давления, положительно влияют на тонус гладкой мускулатуры бронхов, подавляют дегрануляцию тучных клеток и потенцируют дилатационный эффект β_2 -агонистов. β -адреноблокаторы и ингибиторы АПФ, показавшие высокую эффективность при ИБС, могут отрицательно влиять на функцию легких у больных ХОБЛ.

Антихолинергические препараты (ипратропия бромид и тиотропия бромид) в отличие от β_2 -агонистов у больных ХОБЛ не провоцируют тахикардию и не индуцируют повышение сердечного выброса, не ухудшают вентилиционно-перфузионное соотношение и не усугубляют гипоксемию [21]. В мета-анализе Kesten, включавшем 19 рандомизированных контролируемых исследований, посвященном изучению эффективности тиотропия у больных ХОБЛ, серьезные кардиоваскулярные нежелательные эффекты, такие как летальность от сердечно-сосудистых заболеваний, остановка сердца среди больных, получавших тиотропий, встречались не чаще, чем среди получавших плацебо. Не было выявлено повышения общей частоты нежелательных эффектов, связанных с ИБС у больных ХОБЛ [22].

В исследовании по оценке безопасности β_2 -агонистов у пациентов с нестабильной стенокардией показано, что при использовании β_2 -агонистов короткого действия риск развития острого коронарного синдрома возрастал на 70 % по сравнению с группой контроля. Риск сердечно-сосудистых событий был выше в три раза у пациентов с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний и зависел от дозы коротких β_2 -агонистов [23].

Результаты нескольких исследований показали сокращение частоты кардиальной смерти у больных ХОБЛ при применении ингаляционных глюкокортикостероидов на 27–40 % [13]. Кроме того, ингаляционные глюкокортикостероиды способны снижать концентрацию сывороточного СРБ в два раза по сравнению с группой плацебо. При использовании флутиказона у больных ХОБЛ концентрация цитокина IL-6 уменьшалась на 26 % по сравнению с нормой. Таким образом, применение указанных глюкокортикостероидов в терапии ХОБЛ уменьшает риск развития кардиоваскулярных событий [24].

Известно, что применение β -адреноблокаторов при ХОБЛ ограничено из-за возможного развития бронхоспазма, утомляемости, депрессии [25, 26]. Однако результаты двух мета-анализов подтвердили, что у больных ХОБЛ селективные β -адреноблокаторы не влияют на ОФВ₁, респираторные симптомы и кратность приема короткодействующих β_2 -агонистов. Таким образом, кардиоселективные β -адреноблокаторы короткого действия могут быть использованы в терапии ИБС у больных ХОБЛ при условии отсутствия бронхиальной гиперреактивности [27, 28].

В исследовании [29] показано, что больные, принимавшие статины, характеризовались более медленным темпом снижения ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких по сравнению с группой контроля. Кроме того, показано, что статины значительно снижают уровни маркеров системного воспаления у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, независимо от уровня холестерина крови [30]. Однако больным ХОБЛ и хроническим легочным сердцем с формирующейся застойной СН назначение статинов либо противопоказано, либо возможно, но обязательно под контролем уровня ферментов печени [29, 30].

Ренин-ангиотензиновая система не только участвует в регуляции системного кровотока, она имеет многие тканевые эффекты, в том числе и в легких. Ангиотензин (А) II является мощным констриктором дыхательных путей, поэтому ингибиторам ангиотензин-превращающих ферментов (иАПФ) и антагонистам рецепторов АП (АРА-II), снижающим

уровень АП, придаётся немаловажное значение в терапии ХОБЛ. У больных ХОБЛ иАПФ уменьшают воспаление и вазоконстрикцию, а также улучшают газообмен [5, 31]. Индуцированный иАПФ кашель возникает в 5–35 % случаев, не связан с дозой препарата и обычно не опасен. В целом высокой частоты распространенности данного побочного эффекта не наблюдалось. Функция легких при приеме иАПФ не изменялась [25]. Наш опыт применения иАПФ – эналаприла (ренитек MSD) в дозе 2,5–10,0 мг/сут и полученные нами результаты позволили сделать вывод, что он влияет на антиатерогенные системы саморегуляции гомеостаза и тонус сосудов. Это позволило нам рекомендовать иАПФ в комплексной терапии больных ИБС на фоне хронического легочного сердца. Сухой кашель встречался у 2 % больных с синдромом взаимного отягощения [5]. При истинной непереносимости иАПФ, при персистирующем или мучительном кашле альтернативой им могут быть антагонисты рецепторов АП [5, 9, 32].

На фоне приема АРА-II кашель и ангионевротический отек, свойственные иАПФ, встречаются значительно реже. По мнению С.В. Mancini, воспаление, эндотелиальная дисфункция и местная активация ренин-ангиотензиновой системы, наблюдающиеся у больных ИБС, аналогичны таковым при ХОБЛ, obstructивному ночному апноэ, гипертензии малого круга кровообращения [33]. S. Andreas с соавт. изучал эффективность ирбесартана у больных ХОБЛ ($ОФВ_1 < 50\%$ от должного). В ходе исследования выявлено значительное уменьшение гематокрита, что расценено как желательный эффект у больных ХОБЛ с вторичной полицитемией [34]. Наш опыт применения АРА-II – ирбесартана (апровель) в дозе 150 мг/сут и полученные результаты позволили сделать выводы, что включение ирбесартана в терапию больных хроническим легочным сердцем сопровождалось сосудистой релаксацией, снижением гипертензии в малом круге кровообращения, улучшением сократительной способности миокарда, нормализацией ритма сердца [5]. Таким образом, АРА-II, в частности ирбесартан, телмисартан положительно влияют на продолжительность интервала QT и могут рассматриваться как препараты с антиаритмической направленностью. Они могут быть альтернативой иАПФ при непереносимости последних [5, 9, 32, 35, 36].

Назначение диуретиков приводит к уменьшению гипертензии малого круга кровообращения, одышки и других симптомов у больных ХОБЛ с СН. Однако высокие дозы мочегонных препаратов могут привести к снижению активности дыхательного центра, умень-

шению минутной вентиляции и нарастанию гиперкапнии [37]. Назначение тиазидных диуретиков в комбинации с β_2 -агонистами может усугублять гипокалиемию. При использовании диуретиков обязателен контроль электролитов и газового состава крови. Наш опыт применения нетиазидового диуретика индапамида (арифон, равел SR) в суточной дозе 1,5 мг позволил сделать вывод, что включение его в терапию больных с синдромом взаимного отягощения сопровождалось улучшением показателей центральной и легочной гемодинамики, при этом концентрация ионов K^+ и Na^+ оставалась в пределах нормы [9].

В терапии нарушения ритма сердца ХОБЛ важное значение имеет профилактика и/или лечение ИБС и левожелудочковой СН, а также исключение препаратов, отрицательно влияющих на электрофизиологические параметры синусового и атриовентрикулярного узлов. Также уделяется внимание проявлениям гипоксии и гипоксемии, что позволяет предотвратить возникновение побочных эффектов препаратов, применяемых с целью устранения бронхообструкции и подавлению остро возникшего воспаления [5, 10].

Многие антиаритмические препараты у данной категории больных зачастую провоцируют проаритмогенный эффект, а следовательно, спектр их применения ограничен. В связи с этим мы рекомендуем больным с ХОБЛ при развитии ишемии миокарда включать в терапию надропарин (фраксипарин) 0,6 мл п/к в сутки № 6 с последующим переходом на дипиридамол (курантил) 150 мг/сут. Достаточно убедительные результаты нами получены при применении 2 % 5,0 мл пентоксифиллина, который вводили в/в капельно на 250 мл 0,9% -ного раствора натрия хлорида. С целью уменьшения проявлений гипоксии и гипоксемии и улучшения функции синусового и атриовентрикулярного узлов в/м вводили 160 мг актовегина в течение двух недель. Для улучшения энергетического обмена по показаниям вводили креатинфосфат (неотон) в дозе 1,0 мл в/в капельно № 5–10 [5, 10, 32]. Одним из механизмов формирования коронарной и легочной вазоконстрикции является избыточное поступление ионов кальция в клетку, следовательно, блокада медленных кальциевых каналов дилтеазамом (диакордин) в дозе 180 мг/сут при отсутствии брадикардии становится оправданной. В результате данной терапии снижалась интенсивность и продолжительность ангинального синдрома, нормализовалось артериальное давление.

Таким образом, данные литературы и наши наблюдения показывают высокую распространенность ХОБЛ, на фоне которой формируются атеросклероз, ИБС и ее осложнения.

При наличии у больных этой сочетанной патологии наблюдается их отягощающее влияние и риск развития синдрома взаимного отягощения, терапия которого усложняется. В комплексную терапию входят антикоагулянты, дезагреганты, антигипоксанты, диуретики, а также ингаляционные антихолинэргические и другие препараты. Применение на

этом фоне иАПФ, АРА-II замедляет формирование атеросклероза. Включение креатинфосфата и антагонистов кальция уменьшает проявления «немой» ишемии миокарда, сердечной недостаточности и создает условия для нормализации ритма сердца больных хронической обструктивной болезнью легких и хроническим легочным сердцем.

Литература

1. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370 (9589): 741–750.
2. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107 (11): 1514–19.
3. Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R., Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107 (3): 391–397.
4. Verma S., Li S.H., Badiwala M.V. et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105 (16): 1890–96.
5. Москаленко В.Ф., Кучеренко О.Д., Погорелов В.Н. Аритмии: механизмы развития, диагностика, лечение. К.: Здоров'я, 2001. 200 с.
6. Rutten F.H., Moons K.G., Cramer M.J. et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross-sectional diagnostic study. *BMJ* 2005; 331 (7529): 1379.
7. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2005; 128 (4): 2640–46.
8. Григорова И.А., Григоров Б.И., Погорелов В.Н. и др. Этиология и патогенетические механизмы модельного атерогенеза (экспериментальные исследования). Харьков: Оригинал, 1997. 254 с.
9. Погорелов В.Н., Жуков В.И., Домбровский А.С., Какалец С.М. Субкомпенсированное легочное сердце и его терапия. *Эксперим. і кліні. медицина* 2007; 3: 92–95.
10. Brashear R.E. Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Clin. N. Am.* 1984; 68: 969–981.
11. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., Manfreda J. Lung health study research group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (3): 333–339.
12. Hogg J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364 (9435): 709–721.
13. Sin D.D., Wu L., Anderson J.A. et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60 (12): 992–997.
14. Rutten F.H., Cramer M.J., Grobbee D.E. et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Heart J.* 2005; 26 (18): 1887–1894.
15. Anthonisen N. Epidemiology and the lung health study. *Eur. Respir. Rev.* 1997; 7 (45): 202–205.
16. Senior R.M., Lettrak S.S., Kleiger R.E. The heart in chronic obstructive pulmonary disease arrhythmias. *Chest* 1979; 76: 1–2.
17. Heindl S., Lehnert M., Criege C.P. et al. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (4): 597–601.
18. Peinado V., Santos S., Ramirez J. et al. Response to hypoxia of pulmonary arteries in chronic obstructive pulmonary disease: an in vitro study. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 332–338.
19. Schwartz C.I., Valente A.J., Sprague E.A. et al. The pathogenesis of atherosclerosis: an overview. *Clin. Cardiol.* 1991; 14 (Suppl. 1): 11–116.
20. Фуштей И.М., Подсевахица С.Л., Паламарчук А.И., Ткаченко О.В. Особенности клинико-функционального состояния миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца и хроническими заболеваниями легких. *Кровообіг та гемостаз* 2008; 4: 85–88.
21. Sin D.D., Tu J.V. Lack of association between ipratropium bromide and mortality in elderly patients with chronic obstructive airway disease. *Thorax* 2000; 55 (3): 194–197.
22. Kesten S., Jara M., Wentworth C., Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006; 130 (6): 1695–703.
23. Au D.H., Curtis J.R., Every N.R. et al. Association between inhaled beta-agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction. *Chest* 2002; 121 (3): 846–851.
24. Sin D.D., Lacy P., York E., Man S.F. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (7): 760–765.
25. Dart R.A., Gollub S., Lazar J. et al. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease: COPD and asthma. *Chest* 2003; 123 (1): 222–243.
26. Gheorghide M., Colucci W.S., Swedberg K. Beta-blockers in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107 (12): 1570–75.

27. *Salpeter S., Ormiston T., Salpeter E.* Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2002; 137 (9): 715–725.
28. *Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. et al.* Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a metaanalysis. *Respir. Med.* 2003; 97 (10): 1094–101.
29. *Younis W.G., Chbeir E.A., Daher N.N. et al.* Statins protect smokers from lung disease. *Chest* 2006; 139 (Annual Meeting Abstracts). 180 S.
30. *Ridker P.M., Rifai N., Rose L. et al.* Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347 (20): 1557–65.
31. *Guazzi M.* Alveolar-capillary membrane dysfunction in heart failure: evidence of a pathophysiological role. *Chest* 2003; 124 (3): 1090–102.
32. *Погорелов В.Н.* Комбинированная терапия аритмии больных хроническим легочным сердцем. *Вестник аритмологии* 2008; Приложение А; 71.
33. *Mancini G.B., Etminan M., Zhang B. et al.* Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47 (12): 2554–60.
34. *Andreas S., Anker S.D., Scanlon P.D. et al.* Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest* 2005; 128 (5): 3618–24.
35. *Ковалева О.Н., Виноградова С.В.* Антиатерогенные эффекты телмисартана. *Практич. ангиология* 2009; 5–6: 5–8.
36. *Жуков В.И., Погорелов В.Н.* Механизмы формирования ишемии у больных хроническим легочным сердцем и ее медикаментозная коррекция. *Укр. мед. альманах* 2002; 5, 1: 61–64.
37. *Holland A.E., Wilson J.W., Kotsimbos T.C., Naughton M.T.* Metabolic alkalosis contributes to acute hypercapnic respiratory failure in adult cystic fibrosis. *Chest* 2003; 124 (2): 490–493.

КАРДИОПУЛЬМОНАЛЬНИЙ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ. ТЕРАПІЯ СУКУПНОЇ ПАТОЛОГІЇ

В.М. Погорелов, С.В. Денисова

Огляд присвячений проблемі сполученої патології: ішемічна хвороба серця і хронічне обструктивне захворювання легень та її ускладнень. Розглядаються питання синдрому взаємного обтяження і особливості терапії з урахуванням власних спостережень.

Ключові слова: атеросклероз, синдром взаємного обтяження, терапія.

CARDIOPULMONARY RELATIONS BETWEEN ISCHEMIC HEART DISEASE AND CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASES. THERAPY OF COMBINED PATHOLOGY

V.N. Pogorelov, S.V. Denisova

The article is dedicated to the problem of combined pathology: ischemic heart disease and chronic obstructive lung diseases and their sequelae. The aspects of syndrome of mutual impairment and its therapy are envisaged.

Key words: atherosclerosis, mutual impairment syndrome, therapy.

Поступила 25.02.09

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ С ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*М.Н. Кочужева, Н.А. Алексеенко, А.В. Линская**

Харьковская медицинская академия последипломного образования

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

Изучены особенности ремоделирования сердца у 40 больных саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких с диастолической сердечной недостаточностью II ФК. Установлено, что больные саркоидозом характеризуются наличием псевдонормального типа диастолического наполнения левого желудочка сердца с тенденциями к снижению его глобальной сократимости и увеличению сферичности и преобладанием нормальной геометрической модели левого желудочка, прогрессирование диастолической дисфункции сердца ассоциируется с увеличением размеров его полости и снижением толщины стенок и массы миокарда.

Ключевые слова: саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов, диастолическая сердечная недостаточность, ремоделирование сердца.

Примерно у половины больных с клиническими признаками сердечной недостаточности (СН) сократительная функция левого желудочка (ЛЖ) сердца остается нормальной, а развитие кардиальной симптоматики связано с его диастолической дисфункцией [1]. Диастолическая сердечная недостаточность (ДСН) является одним из важнейших направлений научных исследований в современной кардиологии [2]. В структуре причин ДСН на третьем месте после гипертонической болезни и ишемической болезни сердца стоят рестриктивные кардиомиопатии, в том числе при саркоидозе внутригрудных лимфатических узлов и легких [3]. Известно, что около 70 % больных саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких умирает внезапно, а при аутопсии у них, как правило, выявляют саркоидоз миокарда со свойственными ему разрушением и гибелью кардиомиоцитов [4–7]. В настоящее время отмечаются рост заболеваемости саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких и более тяжелое течение болезни с прогрессированием в каждом десятом случае и смертельным исходом у 9 % больных [8]. В литературе имеются лишь единичные публикации о функциональном состоянии сердца при данном заболевании, а процессы ремоделирования сердца остаются мало изученными [9]. Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей ремоделирования сердца у больных саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких с диастолическим вариантом СН.

Материал и методы. Обследовано 40 больных саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких в возрасте от 18 до 62 лет (медиана – 45 лет), из них 22 женщины (55 %)

и 18 мужчин (45 %). Диагноз саркоидоза устанавливался в соответствии с классификацией Комитета Европейского респираторного общества и Всемирной организации саркоидоза и других гранулематозных заболеваний 1999 г. [5]. Диастолический вариант СН диагностировался согласно рекомендациям Рабочей группы Европейского общества кардиологов при наличии следующих критериев: клинических признаков собственно СН, нормальной или незначительно сниженной сократительной способности миокарда (фракция выброса ФВ ЛЖ >45 %), индексе конечного диастолического размера (ИКДР) ЛЖ <3,2 см/м², данных о нарушении расслабления или заполнения ЛЖ и/или признаках повышенной жесткости камеры ЛЖ [10]. Все больные относились к пациентам со II ФК СН (NYHA, 1964) и имели вторую рентгенологическую стадию заболевания – двухстороннюю лимфоаденопатию средостения в сочетании с инфильтрацией легочной паренхимы. Медиана длительности анамнеза заболевания составила четыре года. Основанием для установления диагноза являлись жалобы, данные анамнеза, динамика характерных клинико-рентгенологических симптомов, результаты гистологических исследований биоптатов лимфоузлов, исключение туберкулеза, опухолей и неспецифических заболеваний легких.

Обследование включало общеклинические методы, ультразвуковое исследование сердца: одно- и двухмерную эхокардиографию, проводившуюся в импульсном режиме датчиком 3,5 МГц в трех сердечных циклах, спектральную и тканевую доплер-эхокардиографию – из стандартных доступов на аппарате «ULTIMA PRO 30» («РАДМИР», Ук-

раина) по общепринятой методике [11]. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с больными опытной группы.

Полученные данные статистически обработали.

Результаты. У 4 (10 %) больных саркоидозом выявлялось концентрическое ремоделирование ЛЖ сердца, у 1 (2,5 %) – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ без дилатации, у 35 (87,5 %) – нормальная геометрия ЛЖ. Медианы толщины межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд), задней стенки в диастолу (ЗСд) и индекса относительной толщины стенок (ИОТС) достоверно не отличались от аналогичных показателей контрольной группы ($p > 0,05$ для всех показателей). Медианы массы миокарда (ММ) и индекса массы миокарда (ИММ) были недостоверно ниже, а медиана индекса объем–масса – недостоверно выше, чем в контроле ($p > 0,05$). Толщина стенок ЛЖ имела тенденцию к снижению относительно контрольного значения (медиана ИОТС составляла 0,36 против 0,37 в контроле). Медианы размеров левого предсердия, правого желудочка, конечного систолического размера (КСР) и конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ статистически значимых отличий от аналогичных показателей в группе контроля не имели ($p > 0,05$), при этом величины медиан ФВ ЛЖ и скорости циркулярного укорочения волокон миокарда в систолу v_{cf} , характеризующих систоличе-

скую функцию ЛЖ, имели тенденцию к снижению. Медианы индексов сферичности ЛЖ в систолу (ИСс) и диастолу (ИСд) достоверно не отличались ($p > 0,05$) от контрольных величин, но имели тенденции к увеличению. Медианы соотношения скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (Е/А), времени замедления потока раннего диастолического наполнения (DT) и времени изоволюмического расслабления (IVRT) статистически значимых отличий от аналогичных показателей контрольной группы не имели ($p > 0,05$). Медианы среднего давления в легочной артерии (ДЛА) и скорости ретроградной волны «а» венозного легочного спектра (PVar) у больных саркоидозом были достоверно больше, а медиана соотношения продолжительности позднего диастолического наполнения ЛЖ по трансмитральной кривой к продолжительности ретроградной волны «а» венозного легочного спектра (MVAdur/PVARdur) и медиана соотношения скоростей систолической и диастолической антеградных волн легочного венозного спектра (PVs/PVd) – достоверно меньше контрольных значений ($p = 0,0001$ для всех показателей). Показатели диастолического наполнения ЛЖ сердца демонстрировали псевдонормальный тип диастолической дисфункции. Величина соотношения медиан скоростей движения митрального кольца по данным тканевой доплер-эхокардиографии также свидетельствовала о псевдонормальном типе диастолического наполнения ЛЖ (табл. 1).

Таблица 1. Показатели структурно-функционального состояния левого желудочка сердца у больных саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких, Ме (LQ–HQ)

Показатель	Группа больных (n=40)	Группа контроля (n=20)
МЖПд, см	0,80 (0,70–1,00)	0,90 (0,84–0,94)
КДР, см	4,60 (4,45–4,90)	4,70 (4,60–4,90)
ЗСд, см	0,80 (0,70–1,00)	0,90 (0,85–0,91)
КСР, см	3,00 (2,70–3,40)	2,90 (2,70–3,20)
ФВ, %	64,39 (58,91–68,07)	69,19 (60,94–72,24)
v_{cf} , окр/с ⁻¹	0,97 (0,88–1,05)	1,10 (0,98–1,20)
ИОТС, у.е.	0,36 (0,31–0,45)	0,37 (0,35–0,39)
ММ, г	107,48 (97,57–124,03)	118,49 (112,32–123,68)
Е/А, у.е.	1,30 (1,17–1,37)	1,33 (1,27–1,38)
DT, мс	190,00 (179,00–207,00)	175,50 (168,50–184,50)
IVRT, мс	90,00 (79,00–100,00)	79,50 (76,00–88,00)
ДЛА, мм рт. ст.	27,00 (23,50–32,50)*	15,00 (14,00–17,00)
PVar, см/с	38,00 (36,50–40,00)*	25,00 (23,00–26,00)
MVAdur/PVARdur, у.е.	0,75 (0,72–0,79)*	1,08 (1,05–1,10)
PVs/PVd, у.е.	0,70 (0,67–0,72)*	1,11 (1,06–1,15)

* $p < 0,05$.

Величина медианы теста с 6-минутной ходьбой в группе больных составила 340 м при межквартильном интервале (LQ–Hq) от 334,5 до 350,5 м. Анализ корреляционных связей структурно-геометрических показателей ЛЖ сердца с параметрами его диастолической функции у больных саркоидозом выявил статистически значимые корреляции индексов КСР (ИКСР) и КДР (ИКДР), ИСс и ИСд, размеров МЖПд, ЗСд и ИММ с параметрами диастолической функции ЛЖ. Величина дистанции теста с 6-минутной ходьбой также имела тесные корреляционные связи с параметрами диастолической функции ЛЖ, что подтверждало высокую ценность показателей диастолического наполнения ЛЖ в определении толерантности больных к физическим нагрузкам (табл. 2).

Таблица 2. Корреляционные связи структурно-геометрических показателей левого желудочка сердца и теста с 6-минутной ходьбой с параметрами его диастолической функции у больных саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких (n=40)

Показатель	Коэффициент корреляции r	p
ИКДР к Е/А	0,41	0,008
ИКДР к ДЛА	0,49	0,001
ИКСР к Е/А	0,64	0,000
ИКСР к ДЛА	0,68	0,000
ИСс к ДЛА	0,56	0,000
ИСд к ДЛА	0,36	0,024
МЖПд к Е/А	-0,73	0,000
МЖПд к ДЛА	-0,84	0,000
ЗСд к Е/А	-0,71	0,000
ЗСд к ДЛА	-0,82	0,000
ИММ к Е/А	-0,57	0,000
ИММ к ДЛА	-0,62	0,000
ФВ к ДЛА	-0,68	0,000
v _{сг} к ДЛА	-0,63	0,000
Тест 6 мин к Е/А	-0,74	0,000
Тест 6 мин к ДЛА	-0,82	0,000

Обсуждение результатов. Результаты обследования больных саркоидозом с ДСН II ФК свидетельствовали о наличии у них псевдонормального типа диастолического наполне-

ния ЛЖ, преобладании нормальной геометрической модели ЛЖ сердца и наличии тенденций к снижению величин параметров глобальной сократимости ЛЖ и увеличению его сферичности. ИСс и ИСд коррелировали с показателями диастолической функции ЛЖ (Е/А, IVRT, ДЛА), подтверждая связь увеличения сферичности ЛЖ с псевдонормализацией трансмитрального кровотока. Несмотря на псевдонормальный тип диастолической дисфункции ЛЖ сердца у обследованных больных, повышение ДЛА было весьма умеренным и создавало только предпосылки для сферизации ЛЖ, который при этом еще сохранял эллипсоидную форму (увеличения ИСс и ИСд имели характер лишь тенденции) [7, 12]. Корреляционные связи показателей диастолической функции ЛЖ с ФВ и v_{сг} отражали тенденции к развитию систолической дисфункции ЛЖ при прогрессировании нарушений его диастолического наполнения.

Характер корреляционных связей структурно-геометрических показателей сердца с параметрами диастолического наполнения ЛЖ свидетельствовал о том, что тяжесть диастолической дисфункции у больных саркоидозом нарастает при уменьшении толщины стенок и массы миокарда ЛЖ и увеличении его КДР и КСР. Эти особенности ремоделирования, ассоциированные с прогрессированием тяжести диастолической дисфункции ЛЖ, могут являться следствием способности активированных в условиях системного аутоиммунного процесса нейрогуморальных факторов потенцировать процессы апоптоза кардиомиоцитов и реактивного и репаративного фиброза в миокарде при отставании гипертрофических реакций из-за отсутствия их основного стимула – перегрузки камер сердца давлением или объемом.

Выводы

1. Больные саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких с диастолической сердечной недостаточностью II ФК характеризуются наличием псевдонормального типа диастолического наполнения ЛЖ сердца с тенденциями к снижению его глобальной сократимости и увеличению сферичности и преобладанием нормальной геометрической модели ЛЖ.

2. Прогрессирование диастолической дисфункции ЛЖ сердца у больных саркоидозом ассоциируется с увеличением размеров его полости и снижением толщины его стенок и массы миокарда.

Литература

1. Zile M.R., Brutsaert D.I. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002; 105:1387–93.
2. Aurigemma G.P., Gaasch W.H. Diastolic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1097–1105.

3. Hoepfer M.M. Pulmonary hypertension in collagen vascular disease. Eur. Respir. J. 2002; 19: 571–576.
4. Перлей В.Е., Лебедева Е.В., Амосов В.И. и др. Диагностика поражений сердца при саркоидозе органов дыхания. Укр. пульмон. журн. 2005; 2: 50–53.
5. Самцов А.В., Илькович М.М., Потеев Н.С. Саркоидоз. СПб.: Невский диалект, 2001. 158 с.
6. Shabetai R. Sarcoidosis and the heart. Curr. Treat. Options. Cardiovasc. Med. 2000; 2, 5: 385–398.
7. Sugiyama Y., Oshikawa K. Mechanism of sarcoid granuloma formation – participation of cytokines and chemokines. Nippon Rinsho 2002; 60 (9): 1728–33.
8. Визель А.А., Гурылева М.Э., Визель Е.А. VII конгресс Всемирной ассоциации по саркоидозу и другим гранулематозам (16–19 июня 2002 г., г. Стокгольм). Казанск. мед. журн. 2003; 84, 3: 234–235.
9. Kushwaha S.S., Fallon J.T., Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. N. Engl. J. Med. 1997; 336: 267–276.
10. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность. Сердечная недостаточность 2000; 1, 2: 40–44.
11. Naqvi T.Z. Diastolic function assessment incorporating new techniques in Doppler echocardiography. Rev. Cardiovasc. Med. 2003; 4: 81–99.

РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ З ДІАСТОЛІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ
М.М. Кочуєва, Н.О. Алексєєнко, Г.В. Лінська

Вивчені особливості ремоделювання серця у 40 хворих на саркоїдоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів і легенів з діастолическою серцевою недостатністю II ФК. Встановлено, що хворі на саркоїдоз характеризуються наявністю псевдонормального типу діастолического наповнення лівого шлуночка серця з тенденціями до зниження його глобальної скоротності і збільшення сферичності і переважанням нормальної геометричної моделі лівого шлуночка, прогресування діастолическої дисфункції серця асоціюється зі збільшенням розмірів його порожнини і зниженням товщини його стінок і маси міокарда.

Ключові слова: саркоїдоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, діастолическа серцева недостатність, ремоделювання серця.

REMODELLING OF HEART IN PATIENTS WITH SARCOIDOSIS AND DIASTOLIC HEART FAILURE
M.N. Kochueva, N.A. Alekseenko, A.V. Linskaya

There have been carried out study of features remodelling of heart at 40 patients with sarcoidosis and with diastolic heart failure II of a functional class. It established, that the patients with sarcoidosis are characterized by presence of a pseudonormal type of diastolic engorge of left ventricle of heart with the tendencies to decrease by its global shortening and increase sphericity and prevalence of normal geometrical model of left ventricle, progression of diastolic dysfunction of heart associates with increase of the sizes of its cavity and decrease of thickness of its walls and weight of myocardium.

Key words: sarcoidosis, diastolic heart failure, remodelling of heart.

Поступила 25.05.09

РЕВМАТИЧЕСКАЯ ПОЛИМИАЛГИЯ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

П.П. Гуйда

Харьковский национальный медицинский университет

Автором на основании данных литературы и собственных наблюдений детально освещены характерные клинические проявления ревматической полимиалгии, важные лабораторные показатели, приведены современные диагностические критерии заболевания, отражены вопросы лечения и прогноза.

Ключевые слова: ревматическая полимиалгия, клинические проявления, правильный диагноз, рациональная терапия.

Одной из серьезных проблем гериатрической ревматологии является ревматическая полимиалгия (РПМ) – редко диагностируемое, но достаточно распространенное системное воспалительное заболевание людей пожилого возраста, характеризующееся болями и скованностью в мышцах плечевого и/или тазового пояса, лихорадкой, снижением массы тела, депрессией, повышением лабораторных показателей воспалительной активности процесса и нередко сочетающееся с признаками темпорального артериита [1, 2].

Термин «ревматическая полимиалгия» был предложен в 1957 г. Барбером, который описал 12 случаев этого заболевания. РПМ развивается у людей старше 50 лет – ее распространенность в этом возрасте составляет от 28 до 135 случаев на 100 тыс. населения. Частота заболевания возрастает с увеличением возраста, пик отмечается в возрасте 65–75 лет. Женщины болеют в два раза чаще мужчин.

В настоящее время считается, что частота РПМ не меньше, чем болезни Бехтерева, системной красной волчанки, подагры [3].

Этиология и патогенез РПМ изучены недостаточно. К предрасполагающим факторам относятся переохлаждение, стрессы, инфекция, в том числе вирусная. Придается также значение генетической предрасположенности. В патогенезе заболевания важную роль играют иммунные нарушения.

РПМ чаще начинается остро с выраженных болей и скованности в мышцах шеи и плечевого пояса, реже (у трети больных) – в мышцах тазового пояса. Интенсивность болей и скованности связана с активностью процесса. Миалгии и скованность, как правило, носят симметричный характер, усиливаются утром, при движениях, по ночам в тех группах мышц, которые подвергались нагрузке. Отмечается несоответствие между выраженностью субъективных ощущений и малой выражен-

ностью или отсутствием болезненности при пальпации. Активные движения в шейном отделе позвоночника, в плечевых и тазобедренных суставах резко ограничены из-за болей. В дальнейшем развивается контрактура плечевых суставов, что приводит к ограничению пассивных движений в них и атрофии мышц. Мышечная сила при отсутствии атрофии мышц сохранена. Обращает на себя внимание быстро наступающий выраженный клинический эффект при назначении глюкокортикостероидов, даже в небольших дозах (10–15 мг/сут) [1–6].

Артрит и синовит, развивающиеся у 30–40 % больных, умеренно выражены, носят транзиторный характер и чаще выявляются в плечевых, коленных, лучезапястных суставах и грудино-ключичных сочленениях [1, 3, 7].

Из общих проявлений отмечают слабость, похудение, снижение аппетита, депрессия, повышение температуры тела, чаще до субфебрильных цифр.

У 40–60 % больных РПМ сочетается с височным артериитом (болезнь Хортона), при этом заболевания могут возникать одновременно или последовательно [1, 3, 7]. В таких случаях нередко наблюдается резкое повышение температуры тела («температурные свечи»).

Наиболее важным лабораторным признаком РПМ является увеличение СОЭ – иногда до 60–80 мм/ч. Могут регистрироваться нормохромная анемия, тромбоцитоз, гипергаммаглобулинемия, положительные острофазовые показатели. У трети пациентов повышается активность щелочной фосфатазы. В то же время концентрация креатинфосфокиназы в сыворотке крови находится в пределах нормы, ревматоидный фактор и антинуклеарные антитела не определяются [1, 3, 7].

При электромиографическом исследовании мышц, в зоне которых отмечались боли, существенные изменения не обнаруживаются, хотя изредка регистрируется небольшая

степень снижения средней длительности потенциалов двигательных мышц или единичные потенциалы фибрилляций.

Диагностика РПМ базируется на совокупности клинических проявлений и данных лабораторных исследований [1, 3, 8, 9]. Однако, несмотря на наличие характерных клинических проявлений, развившихся у пациентов старше 50 лет, диагностика заболевания в практическом здравоохранении значительно затруднена, о чем свидетельствуют частые диагностические ошибки [2, 9]. Несвоевременное установление правильного диагноза значительно ухудшает прогноз, так как упускается благоприятное время для назначения рациональной терапии.

Нами за последние 10 лет наблюдались 19 больных с типичной клинической картиной РПМ (11 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 62 до 83 лет. Длительность заболевания колебалась от 4 месяцев до 2 лет. Как показал анализ, правильный диагноз при первичном обращении к врачу не был установлен ни в одном случае. Среди ошибочных диагнозов чаще встречались остеохондроз, спондилез и спондилоартроз, полимиозит, по поводу чего больным проводилось лечение, в том числе санаторно-курортное, без заметного эффекта. Примером может служить одно из наших наблюдений.

Больной Д., 83 лет, был направлен на консультацию в нашу клинику в декабре 2007 г. с жалобами на выраженные боли и скованность в мышцах плечевого и тазового пояса, выраженные боли и ограничение объема движений в плечевых, лучезапястных и тазобедренных суставах, резкую общую слабость, быструю утомляемость, сердцебиение, головокружение, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Считает себя больным с сентября 2007 г., когда появились боли и скованность в мышцах шеи и правого плечевого пояса. В последующие 2–3 недели появились боли и скованность в мышцах левого плечевого пояса, тазового пояса, боли и ограничение объема движений в суставах, нарастающая общая слабость, повысилась температура тела до субфебрильных цифр, нарастала интенсивность миалгий, артралгий и скованности. Обследован в поликлинике по месту жительства и в одном из НИИ г. Харькова, где диагностировали остеохондроз шейно-грудного отдела позвоночника, шейный спондилез, корешково-миелопатический синдром. Проводимое по этому поводу амбулаторное, стационарное и санаторно-курортное лечение оказалось безуспешным.

При осмотре: состояние средней тяжести. Бледность кожных покровов. Больной пониженного питания, адинамичен, угнетен невозможностью выполнения своих профессио-

нальных обязанностей профессора педагогического университета. Небольшая отечность и деформация лучезапястных суставов. Ограничение объема активных и пассивных движений в лучезапястных, плечевых, коленных и тазобедренных суставах. При пальпации отмечается умеренная болезненность мышц шеи, плечевого и тазового пояса. Мышечная сила рук снижена. В легких – жесткое дыхание, ослабленное в нижнезадних отделах. Тоны сердца приглушены, ритмичные, систолический шум на верхушке, акцент 2-го тона на аорте. АД – 160/100 мм рт. ст. Пульс – 96 ударов в минуту. Живот мягкий, слегка болезненный в верхнем отделе. Печень увеличена на 1–2 см.

В лабораторных исследованиях: эритроциты – $3,96 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 108 г/л, лейкоциты – $9,8 \times 10^9$ /л, СОЭ – 48 мм/ч; сиаловые кислоты – 4,0 ммоль/л, С-реактивный белок – 24 мг/л.

ЭКГ: гипертрофия миокарда левого желудочка, умеренное нарушение внутрипредсердной и внутрижелудочковой проводимости.

Эхокардиоскопия: атеросклероз аорты и створок аортального клапана, гипертрофия миокарда левого желудочка.

На основании характерных жалоб и данных объективного исследования, с учетом параклинических показателей был установлен диагноз: ревматическая полимиалгия с поражением мышц шеи, верхних и нижних конечностей, суставов (полиартрит, НФС II ст.), активность III ст.

Больному проводилось лечение метипредом (начальная доза – 16 мг/сут), диклоберлом, рибоксином, под влиянием которого уже в первые сутки уменьшилась интенсивность миалгий, артралгий и скованности. К концу первой недели лечения больной смог выполнять свои профессиональные обязанности. В дальнейшем нормализовались СОЭ и острофазовые показатели.

Больной продолжает находиться под нашим наблюдением, поддерживающая доза метипреда – 1 г/сут.

Для своевременного установления диагноза РПМ могут быть использованы следующие диагностические критерии [1–3, 6, 8]:

- возраст больных в начале болезни старше 50 лет;
- двустороннее поражение мышц двух из трех перечисленных областей (шея, плечевой или тазовый пояс) как минимум в течение 1 месяца;
- общие проявления – общая слабость, похудение, анорексия, депрессия, лихорадка;
- увеличение СОЭ более 35–40 мм/ч;
- исключение других заболеваний, кроме височного артериита;

• быстрый положительный эффект при терапии глюкокортикостероидами в дозах, соответствующих 10–15 мг преднизолона в сутки.

При проведении дифференциальной диагностики необходимо в первую очередь исключить полимиозит и паранеопластический синдром. Кроме того, дифференциальная диагностика проводится с ревматоидным артритом, системными васкулитами, полиостеоартрозом.

Сходным для РПМ и полимиозита является поражение мышц проксимальных отделов конечностей. При полимиозите поражаются одновременно или последовательно все скелетные мышцы. Мышечная патология обуславливает нарушение функции локомоторного аппарата, разнообразные нарушения статики, затруднение открывания рта, дисфагию, дисфонию, гиповентиляцию легких с возможным развитием гипостатической и аспирационной пневмонии. В отличие от РПМ при полимиозите отмечаются повышение уровня сывороточной креатинфосфокиназы и выраженная креатинурия. Важным диагностическим признаком полимиозита является нарастающая слабость мышц плечевого и тазового пояса, появляющаяся уже на ранних этапах заболевания.

Паранеопластический синдром может развиваться при злокачественных новообразованиях различной локализации. Одним из дифференциально-диагностических тестов является гормональная терапия – при назначении 10–15 мг преднизолона в сутки у больных РПМ может наступить выздоровление, а при паранеопластическом синдроме терапия глюкокортикостероидами не вызывает ремиссии [4]. Паранеопластический синдром с миалгиями чаще обусловлен полимиозитом с характерными миастениями и амиотрофиями, в то время как РПМ отличается преимущественно мышечный болевой синдром. При диагностике РПМ считается обязательным проведение тщательного онкологического поиска.

Дифференциальную диагностику с ревматоидным артритом, полиостеоартрозом и системными васкулитами облегчают присутствие каждому из них клинические проявления, лабораторные и рентгенологические изменения. Однако при проведении дифференциальной диагностики с ревматоидным артритом необходимо иметь в виду, что у отдельных пожилых пациентов истинный ревматоидный артрит

может протекать с симптомами, напоминающими РПМ (острое начало, выраженная скованность, яркий эффект малых доз глюкокортикостероидов и т. д.). Поэтому при наличии у больных периферических артритов, в том числе поражения суставов кистей и стоп, в первую очередь следует думать о ревматоидном артрите [5].

Для лечения РПМ используются глюкокортикостероиды, преимущественно преднизолон в малых и средних дозах – 10–20 мг/сут. В лечебной дозе преднизолон (метипред, мед-рол) применяют до достижения клинического эффекта (уменьшение или исчезновение миалгий и скованности, снижение лабораторных показателей активности процесса), после чего доза постепенно уменьшается до поддерживающей – 10–5 мг/сут. В поддерживающей дозе глюкокортикостероиды применяются месяцами, а нередко и годами. Наблюдаются случаи торпидной и стероидозависимой РПМ [1], что необходимо учитывать при оценке эффективности проводимой терапии. Считается, что своевременная диагностика и раннее назначение глюкокортикостероидов значительно снижают риск присоединения болезни Хортона [2, 6].

В качестве дополнительной терапии используются нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, мовалис, пироксикам), которые целесообразно назначать при умеренной активности заболевания, а также для уменьшения дозы глюкокортикостероидов.

Прогноз при РПМ благоприятный – при своевременном установлении диагноза и раннем назначении адекватной терапии наступает выздоровление. Поздняя диагностика, быстрое уменьшение дозы глюкокортикостероидов и ранняя их отмена могут привести к рецидиву болезни, что требует увеличения дозы глюкокортикостероидов и проведения поддерживающей терапии в течение многих лет.

Таким образом, наши наблюдения и данные литературы свидетельствуют об определенных трудностях диагностики РПМ. Знание характерных клинических проявлений и лабораторных признаков заболевания, лежащих в основе диагностики РПМ, позволит своевременно установить правильный диагноз и назначить адекватную терапию, что будет способствовать улучшению прогноза, а нередко и выздоровлению больных.

Литература

1. Бунчук Н.В., Рытикова М.И. Клинические проявления ревматической полимиалгии. Терап. архив 1991; 63, 4: 106–109.
2. Ефименко И.С., Михайлова И.А., Багрова Л.О. Ревматическая полимиалгия. Терап. архив 1995; 67, 11: 71–73.
3. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. М.: Медицина, 1989. 592 с.

4. Бунчук Н.В. Ревматическая полимиалгия. Клини. медицина 1993; 1: 61–66.
5. Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани. (Системные ревматические заболевания): Руководство для врачей. М.: Медицина, 2004. 640 с.
6. Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 288 с.
7. Стерлинг Дж. Вест. Секреты ревматологии. М.: Бином, СПб.: Невский диалект, 1999. 768 с.
8. Ревматические болезни: Номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. Под ред. В.Н. Коваленко, Н.М. Шубы. К., 2002. 214 с.
9. Гуйда П.П., Жерновенков А.А., Молотягина С.П. Отдельные синдромы и редкие заболевания в ревматологии: Метод. рекомендации. Харьков, 2005. 84 с.

РЕВМАТИЧНА ПОЛІМІАЛГІЯ: КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ

П.П. Гуйда

Автором на підставі даних літератури і власних спостережень детально висвітлені характерні клінічні прояви ревматичної поліміалгії, важливі лабораторні показники, наведені сучасні діагностичні критерії захворювання, відображені питання лікування і прогнозу.

Ключові слова: ревматична поліміалгія, клінічні прояви, правильний діагноз, раціональна терапія.

RHEUMATIC POLYMIALGY: CLINICS, DIAGNOSTICS, TREATMENT

P.P. Gujda

The author on the basis of the data of literature and own supervisions covers in details typical clinical manifestations of rheumatic polymyalgy, important laboratory parameters. Also modern diagnostic criteria of the disease, problems on treatment and the prognosis are reflected.

Key words: rheumatic polymyalgy, clinical manifestations, correct diagnosis, rational therapy.

Поступила 15.04.09

АКТИВНІСТЬ ПРОТЕЇНАЗ І ЇХ ІНГІБІТОРІВ У ДОРΟΣЛИХ І ДІТЕЙ

*Л.М. Самохіна, Н.І. Макєєва***ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України», м. Харків*** Харківський національний медичний університет*

Виявлено, що у дітей порівняно з дорослими вище активність протеїназ, нетрипсиноподібних протеїназ (НТПП) у сироватці крові і сечі. Ця особливість проявляється на фоні збільшеної трипсин-інгібіторної активності α -1-інгібітора протеїназ у сироватці крові та по-різному направлених змін активності α -2-макроглобуліну: зменшення – у сироватці крові та збільшення – у сечі, що свідчать про зменшення інтенсивності реакцій лімітованого протеолізу з віком. У дітей порівняно з дорослими у сироватці крові нижче активність еластаз і вище еластазоінгібіторна активність α -1-інгібітора протеїназ, а у сечі – вище активність еластази і нижче рівень металоеластази (МеЕл), що, скоріше за все, пов'язане з активацією окислювальних процесів із віком.

Ключові слова: *протеїнази, еластази, нетрипсиноподібні протеїнази, α -1-інгібітор протеїназ, α -2-макроглобулін.*

З віком відбувається адаптація організму або пристосування до факторів зовнішнього середовища, що змінюються, і цей процес тісно пов'язаний з перебудовою ряду показників гомеостазу (рівнів функціонування систем і органів) [1, 2]. У дорослому віці всі фізіологічні функції поступово змінюються, зменшується здібність до клітинного синтезу протеїнів і т. ін. [1]. У старому організмі на відміну від дорослих відбувається зниження інтенсивності реакцій лімітованого протеолізу, що проявляється у зменшенні активності протеїназ, еластаз, нетрипсиноподібних протеїназ (НТПП), у тому числі хімази, тоніну, на фоні зростання інгібіторного потенціалу, а саме трипсин-інгібіторної активності (ТІА) α -1-інгібітора протеїназ (α -1-ІП), рівня α -2-макроглобуліну (α -2-МГ) [3]. Це є природною реакцією організму, яка розвивається у відповідь на вплив зовнішніх факторів. Тривала дія стресових факторів призводить до видалення протеїназ з інгібіторами нирками. Характер участі вказаних протеїназ і їх інгібіторів у підтримці гомеостазу у дітей залишається нез'ясованим.

Відомо про існування різних за походженням еластаз: серинову еластазу (Ел) вивільняють нейтрофіли, гладком'язові клітини, макрофаги вивільняють металоеластазу (МеЕл) або матричну металопротеазу-12 (ММП-12), ендотеліоцити – тіолову еластазу (ЕЕл) [3]. Регуляція активності еластаз в організмі відбувається за участю α -1-ІП, при цьому змінюється його еластазоінгібіторна активність (ЕІА). Роль різних за походженням еластаз і ЕІА α -1-ІП у формуванні вікових змін організму людини не досліджена.

Метою роботи було дослідити і провести порівняльний аналіз активності протеїназ,

еластаз, НТПП, ТІА, ЕІА α -1-ІП, рівня α -2-МГ у сироватці крові та у сечі дорослих і дітей.

Матеріал і методи. Обстежено 16 дорослих віком ($34,8 \pm 1,9$) років та 8 дітей віком ($12,4 \pm 0,9$) років. Активність протеїназ і їх інгібіторів визначали за допомогою високочутливого ферментативного методу [4]. Принцип методу заснований на використанні в якості субстрату протеолітичної реакції іммобілізованого на поверхні полістиролу маркерного ферменту (пероксидаза хрому), який наперед був кон'югований із субстратом білкової природи. Для визначення активності протеїназ, НТПП, ТІА α -1-ІП в якості субстрату використовували альбумін сироватки бика (АСБ). Для визначення НТПП проводили окремо реакцію пригнічення ферментів, таких як трипсин, плазмін, сироватковий калікреїн, частково тоніну (має і трипсин-, і хіотрипсинподібну активність) доданням 1:1 за об'ємом соєвого інгібітора трипсину (СІТ) у концентрації 0,01 мг/мл і інкубували 5 хв при 37 °С. Потім проводили реакцію розщеплення іммобілізованого комплексу маркерного ферменту і АСБ. Для визначення активності еластаз і ЕІА α -1-ІП пероксидазу хрому кон'югували з Ала-Ала. В якості контролю використовували розчини Ел активністю від 0,0005 до 0,5 Од/мг білка. Для визначення активності ЕЕл перед протеолітичною реакцією пригнічували серинові та металопротеїнази додаванням до дослідних зразків 1:1 інгібіторного розчину, який містить 0,02 % фенілсульфонілфлюориду (ФСФ) та 6 % етилендіамінтетраацетату (ЕДТА) та інкубували 5 хв при 37 °С. Для визначення активності МеЕл перед протеолітичною реакцією пригнічували серинову та тіолову еластази доданням до дослідних зразків 0,04 % ФСФ

та 0,1 % моноіодацетату. Інкубували 5 хв при температурі 37 °С.

Для визначення ЕІА α -1-ІП перед протеолітичною реакцією до досліджуваних зразків додавали надлишок еластази (розчин активністю 0,5 Од/мг білка) 1:1 для зв'язування з інгібітором, інкубували 15 хв при 20 °С. Після протеолітичної реакції видаляли продукти реакції відмиванням і визначали оптичну щільність пероксидази хрому. Для визначення рівня α -2-МГ у якості субстрату протеолітичної реакції використовували протамінсульфат. Після проведення реакції утворення комплексу протеїназа-інгібітор протеїназа до реакційної суміші додавали 1:1 за об'ємом СІТ у концентрації 150 мкг/мл і інкубували 5 хв при 37 °С для зв'язування вільних протеїназ. Рівень α -2-МГ у досліджених зразках розраховували по залишковій активності трипсину, пов'язаного з α -2-МГ.

Протеолітичну реакцію розщеплення іммобілізованого комплексу проводили шляхом інкубації реакційної суміші при 37 °С протягом 15 хв. Після цього видаляли продукти реакції відмиванням і визначали оптичну щільність маркерного ферменту. Оцінювали рівень зазначених показників після протеолітичної реакції по залишковій активності маркерного ферменту, розраховували активність протеїназ, НТІП, α -2-МГ і ТІА α -1-ІП у мікроеквівалентах задіяних хімічних зв'язків за хвилину (1 мкЕкв відповідає активності 1 мг/л трипсину за 1 хв) [2]. Активність еластаз і ЕІА α -1-ІП виражали в Од/мг білка.

В експериментах використовували СІТ виробництва «Reanal» (Угорщина), пероксидазу хрому, апротинін, ФСФ, моноіодацетат фірми ICN (США), трипсин фірми «Srofa» (Чехія), Ала-Ала фірми «Fluka» (Німеччина), АСБ, протамінсульфат, ЕДТА, еластази, полістиролові плашки стрипові (Росія) та фотометр-аналізатор імуноферментний «Humanreader № 2106-1709» фірми «Human» (Німеччина). Отримані дані статистично обробили.

Результати та їх обговорення. Активність протеїназ і НТІП у дітей вища, ніж у дорослих, і у сироватці крові, і у сечі (табл. 1).

Таблиця 1. Активність протеїназ і їх інгібіторів у сироватці крові та сечі дорослих і дітей

Група (n)	Біологічна рідина	Активність, (M±m) мкЕкв/хв			
		протеїназа	нетрипсиноподібна протеїназа	α -1-ІП	α -2-МГ
Дорослі (16)	Сироватка крові	0,25±0,07	0,25±0,04	124,0±1,0	26,0±5,0
Діти (8)		1,74±0,07*	0,803±0,105*	131,57±0,58*	1,60±0,30*
Дорослі (16)	Сеча	0,000088±0,000006	0,00026±0,00001	0,533±0,001	0,0064±0,0007
Діти (8)		0,00775±0,00056*	0,00417±0,00052*	0,531±0,001	0,0086±0,0011 [#]

Примітка. * p<0,001; # p<0,05.

Тут і в табл. 2.

ТІА α -1-ІП вище у дітей лише у сироватці крові, а активність α -2-МГ нижче у сироватці крові дітей і вище у сечі порівняно з дорослими. Підвищена активність протеїназ, НТІП у дітей порівняно з дорослими свідчить про більшу інтенсивність реакцій лімітованого протеолізу, процесів утворення активних форм ферментів, гормонів і ін. Отримані дані узгоджуються з описаними раніше, які стосуються порівняння активності протеїназ у дорослих і старих людей. Спорідненість змін активності протеїназ, НТІП може свідчити про суттєвий вклад НТІП у прояв загальної активності протеїназ.

Підвищена ТІА α -1-ІП у сироватці крові на відміну від сечі обумовлена, скоріше за все, тим, що на долю α -1-ІП припадає близько 90 % ТІА сироватки крові. Підвищена активність α -2-МГ у сечі дітей на фоні її зниження у сироватці крові може свідчити про інтенсивність виведення комплексів протеїназ, НТІП з α -2-МГ із організму з сечею. Крім того, α -2-МГ першим залучається до пригнічення надлишкової активності протеїназ на відміну від α -1-ІП [5]. Це може обумовлювати зменшення активності α -2-МГ у сироватці крові та зростання у сечі.

Відзначено, що у дітей у сироватці крові нижче активність усіх досліджених показників еластаз і вище ЕІА α -1-ІП порівняно з дорослими (табл. 2).

У сечі дітей вище активність Ел і нижче рівень МеЕл порівняно з дорослими. Відмінний характер змін активності еластаз від активності протеїназ вказує на участь інших протеолітичних ферментів у забезпеченні загальної активності. Такими ферментами можуть бути трипсин, НТІП (хімаза, частково тонін) тощо.

Зменшена активність Ел у дітей порівняно з дорослими може бути обумовлена меншим проявом оксидативного стресу, тому що активність цієї Ел безпосередньо пов'язана зі збільшенням активності нейтрофілів, які здатні вивільняти серинову Ел [6]. Активація Ел у дорослих може з часом призводити до локального порушення клітинного гомеостазу,

Таблиця 2. Активність еластаз і ЕІА α -1-ІІІ у сироватці крові та сечі дорослих і дітей

Група (n)	Біологічна рідина	Активність, (M \pm m) Од/мл			
		нейтрофіли	металоеластаза	тіолова еластаза	α -1-ІІІ
Дорослі (14)	Сироватка крові	2,980 \pm 1,004	3,695 \pm 1,030	16,76 \pm 2,54	231,580 \pm 0,940
Діти (8)		0,0978 \pm 0,0179*	0,1106 \pm 0,0232*	1,156 \pm 0,158*	244,43 \pm 0,79*
Дорослі (14)	Сеча	0,0005 \pm 0,0002	0,0042 \pm 0,0013	0,0070 \pm 0,0011	0,979 \pm 0,008
Діти (8)		0,0023 \pm 0,0014 [#]	0,0022 \pm 0,0006 [#]	0,0098 \pm 0,0030	0,989 \pm 0,005

індукувати пошкодження тканин, що в результаті сприяє розвитку органної дисфункції.

Більш низька активність МеЕл у дітей порівняно з дорослими може бути пов'язана з тим, що у дорослих вище активність макрофагів, і це призводить до розвитку деструктивних процесів, що може впливати на інтенсивність обмінних процесів в організмі, тобто сприяти її зменшенню.

До того ж МеЕл (ММП-12) грає ключову роль в каскаді активації інших ММП, за допомогою чого може посилювати деградацію екстрацелюлярного матриксу [7]. Наявність у дітей зменшеної порівняно з дорослими активності БЕл, як і нейтрофільної, може бути пов'язана з меншим розвитком оксидативного пошкодження [8].

Активация БЕл є часткою змін перебігу ендотеліязалежних процесів, які включають тонус, проникність судин тощо [5]. Ендотелій судин грає важливу роль в регуляції місцевих процесів гемостазу, проліферації, міграції клітин крові у судинну стінку [9]. Важливими характеристиками судин є розтягнутість або податливість, тобто здатність судин до змін об'єму під впливом коливання тиску [10]. Зростання активності БЕл, яке спостерігається у дорослих, може призводити до розвитку структурних змін судин, зменшення еластичності волокон, що забезпечують протидію розтягнутості судин. Здатність судин до опору деформації, у тому числі розтягнутості, визначає жорсткість. Тому можна припустити участь БЕл у розвитку вікових змін судин, збільшенні їх жорсткості. Зменшена активність еластаз різного походження у сироватці крові дітей порівняно з дорослими може бути обумовлена наявністю високої ЕІА α -1-ІІІ. Відомо, що прояв ЕІА α -1-ІІІ безпосередньо залежить від активації вільнорадикальних процесів. Активні форми кисню здатні окислювати активний центр α -1-ІІІ, при цьому знижується його ЕІА [11]. Наявність підвищеної ЕІА α -1-ІІІ у дітей вказує на менше окиснення його активного центру.

Відмінний характер змін активності Ел і ЕІА α -1-ІІІ у сечі дітей порівняно з сироваткою крові вказує на суттєву участь змін фун-

кціонування нирок у формуванні вікових особливостей. У дітей з сечею вивільняється більше Ел (серинової, нейтрофільної). Враховуючи, що вивільнення цієї Ел безпосередньо пов'язане з оксидативним стресом, можна, як і раніше, свідчити про його посилення з віком, тобто у дорослих порівняно з дітьми. У дітей більша активність Ел у сечі на фоні її зниження у сироватці крові може свідчити про локальне ниркове накопичення нейтрофілів, які вивільняють Ел, що, скоріше за все, пов'язане з активацією процесу її видалення з організму. Одноманітний характер змін активності Ел у сироватці крові та сечі стосується лише МеЕл, що вказує на відсутність активного її видалення, на відміну від серинової Ел. Дослідження в перспективі активності Ел у дітей з захворюванням нирок може сприяти більшому розумінню механізмів участі цих ферментів у підтримці гомеостазу організму.

Висновки

1. У дітей порівняно з дорослими вище активність протеїназ, НТІІІ у сироватці крові і у сечі на фоні збільшеної трипсин-інгібіторної активності α -1-інгібітора протеїназ у сироватці крові та по-різному направлених змін активності α -2-макроглобуліну: зменшення у сироватці крові та збільшення у сечі, що свідчить про зменшення інтенсивності реакцій лімітованого протеолізу з віком.

2. У дітей порівняно з дорослими у сироватці крові нижче активність еластаз і вище еластазоінгібіторна активність α -1-інгібітора протеїназ, а у сечі вище активність нейтрофілів і нижче рівень металоеластази, що, скоріше за все, пов'язане з активацією окислювальних процесів з віком.

3. Зростання активності тіолової еластази у дорослих порівняно з дітьми може призводити до розвитку структурних змін судин.

Дослідження системи протеїназа-інгібітор протеїназ з урахуванням вікових особливостей функціонування на різних стадіях хронічного захворювання нирок допоможе знайти нові підходи до діагностики та лікування хронічного захворювання нирок починаючи з дитячого віку.

Література

1. Fontenla M., Prchal A., Cena A.M. et al. Effects of soy milk as a dietary complement during the natural aging process. *Nutr. Hosp.* 2008; 23, 6: 607–613.
2. Sahoo D.K., Roy A., Chaiy G.B. Rat testicular mitochondrial antioxidant defence system and its modulation by aging. *Acta Biol. Hung.* 2008; 59, 4: 413–424.
3. Самохіна Л.М., Бабійчук Г.А., Познахарева І.А., Самохін А.А. Система протеіназа–інгібітор протеіназ у крыс різного віку: Тр. научн. конф., посвященної 100-літтю со дня народження акад. Н.І. Буланкіна, 16–17 січня 2001 г., г. Харків. Харків, 2001: 154–155.
4. Пат. України № 20171 МПК 12 Q 1/38. Спосіб визначення активності протеіназ або їх інгібіторів в біологічних рідинах. Л.М. Самохіна, А.А. Дубінін. Опубл. 25.12.97. Бюл. № 6. С. 6.
5. Меншутіна М.А. Сравнительная оценка реактивности сосудов как формы дисфункции эндотелия у больных атеросклерозом и хронической болезнью почек. *Нефрология* 2004; 8, 3: 56–61.
6. Самохіна Л.М., Самохін А.А. Химаза, тонин і еластаза у крыс при окислителіному стрессе, вызванном введеніем хлоріда кобальта. *Укр. біохім. журн.* 2001; 73, 5: 47–51.
7. Liang J., Liu E., Yu Y. et al. Macrophage metalloelastase accelerates the progression of atherosclerosis in transgenic rabbits. *Circulation* 2006; 113, 16: 1993–2001.
8. Самохіна Л.М., Познахарева І.А., Самохін А.А. Ендотеліальна еластаза і катепсин G при окислителіному стрессе, вызванном введеніем хлорідов кобальта і ртути: Матер. Республ. научн.-практ. конф. «Атеросклероз і атеротромбоз: новое в патогенезе, клинике, лечении». Інститут терапії АМН України, 15–16 січня 2001 г. Харків, 2001: 103.
9. Панина І.Ю. Вазомоторна форма ендотеліальної дисфункції при хронічній хворобі нирок. *Нефрология* 2006; 10, 2: 33–37.
10. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Синицын В.Е. и др. Растяжимость аорты при артериальной гипертензии. *Кардиология* 2001; 2: 59–65.
11. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии. К.: Здоров'я, 1988. 198 с.

АКТИВНОСТЬ ПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

Л.М. Самохіна, Н.І. Макеєва

У дітей вище, ніж у дорослих, активність протеіназ, нетрипсиноподібних протеіназ в сироватці крові і в сечі. Ця особливість проявляється на фоні збільшення трипсин-інгібіторної активності α -1-інгібітора протеіназ в сироватці крові і зменшення рівня α -2-макроглобуліну в сироватці крові і його збільшення в сечі, що свідчить про зменшення інтенсивності реакцій обмеженого протеолізу з віком. У дітей в сироватці крові нижче активність еластаз і вище еластазоінгібіторна активність α -1-інгібітора протеіназ, а в сечі вище активність еластази і нижче рівень металоеластази порівняно з дорослими, що, швидше за все, пов'язано з активацією окислювальних процесів з віком.

Ключевые слова: протеінази, еластази, нетрипсиноподібні протеінази, α -1-інгібітор протеіназ, α -2-макроглобулін.

PROTEINASES AND THEIR INHIBITORS AT ADULTS AND CHILDREN

L.M. Samokhina, N.I. Makieieva

At children on comparison with adults the proteinase, nonthrypsinlike proteinase activities in blood serum and urine is higher. This peculiarity shows up on a background increase thrypsininhibitory activity of α -1-proteinase inhibitor in blood serum and decrease of α -2-macroglobulin activity in blood serum and increase in urine. This testifies to reduction of intensity of limited proteolyze reactions with age. At children in blood serum elastases activities is below and higher elastasoinhibitory activity of α -1-proteinase inhibitor, and in urine elastase activity is higher and below metalloelastase level, that, probably, it is related to activation of oxidative processes with age.

Key words: proteinase, elastases, nonthrypsinlike proteinase, α -1-proteinase inhibitor, α -2-macroglobulin.

Поступила 10.02.09

ВИКОРИСТАННЯ АНТАЦИДІВ У ЛІКУВАННІ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ВАГІТНИХ

*В.М. Хворостінка, Н.К. Александрова,
В.О. Федоров, Л.Р. Боброннікова*

Харківський національний медичний університет

Обстежена 21 вагітна жінка з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. Для ліквідації рефлюксу та послаблення агресивного пептичного фактора хворі приймали Маалокс (Sanofi-Aventis, Франція). В результаті лікування спостерігалось зникнення болювого та диспептичного синдромів на 4-й–5-й день лікування, відмічалась позитивна динаміка морфологічної картини при ендоскопічному дослідженні.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, вагітність, Маалокс.

Останніми роками все частіше чинником тяжкості перебігу вагітності є не специфічна, а екстрагенітальна патологія. Захворювання органів травлення посідають значне місце серед іншої екстрагенітальної патології, однак перебіг цих захворювань у вагітних вивчений недостатньо. Це стосується і гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). Є лише загальна уява про те, що вагітність супроводжується диспептичним синдромом.

Одним з найбільш поширених захворювань травного тракту є езофагіт. Повторні та хронічні езофагіти виникають внаслідок повторної дії різноманітних подразників на слизову оболонку стравоходу [1]. Під час вагітності дуже часто зустрічається рефлюкс-езофагіт, який може бути як самостійним захворюванням, так і проявом ГЕРХ.

Під час вагітності збільшується рівень прогестерону, внаслідок чого розслабляються гладком'язові органи і уповільнюється загальна моторика травного тракту. Все це має певне значення у виникненні печії – основного клінічного прояву ГЕРХ. Крім того, виникненню печії сприяє і підвищення кислотності шлункового вмісту у вагітних внаслідок підвищення рівня гастрину. Під час вагітності також спостерігається розслаблення кардії внаслідок підвищення тиску в черевній порожнині, тому що шлунок приймає більш горизонтальне положення і в його порожнині також підвищується тиск, а тонус нижнього стравохідного сфінктера знижується. Все це пов'язано з ендокринною перебудовою в організмі вагітної [2–4].

Разом із збільшенням терміну вагітності збільшується в розмірах і матка, яка змінює топографію органів черевної порожнини. Також знижується тонус м'язів діафрагми, що може призвести до утворення кили стравохідного отвору діафрагми. Це ускладнює перебіг ГЕРХ у вагітних.

Існує багато медикаментозних препаратів для лікування ГЕРХ, основними з яких є блокатори протонної помпи, інгібітори H_2 -гістамінових рецепторів, антациди, прокінетики. Але більшість з них під час вагітності використовувати неможливо, тому що остаточно невідома їх тератогенна дія. Доказово підтверджено використання лише деяких антацидів, які не мають тератогенної дії. Ці препарати не впливають на функцію парієтальних клітин, а знижують агресивну дію шлункового вмісту внаслідок хімічної нейтралізації соляної кислоти і зв'язування пепсину. Крім того, вони адсорбують жовчні кислоти та лізолецитин, стимулюють секрецію бікарбонатів, поліпшують езофагеальне очищення та лужність шлунка, що сприяє підвищенню тонусу нижнього стравохідного сфінктера [5–7].

Доцільно використовувати рідкі форми антацидів, оскільки вони реагують з іонами водню тільки в рідкому стані, а також антациди, що не всмоктуються, тому що останні не мають системної дії. Їх призначають, як правило, через годину після їжі, коли захисна дія останньої зменшується, та перед сном, щоб зменшити агресивну дію соляної кислоти на слизову оболонку шлунка в нічний час.

Метою даної роботи було вивчення ефективності препарату Маалокс для лікування ГЕРХ у вагітних.

Матеріал і методи. Під нашим наглядом в умовах відділення екстрагенітальної патології вагітних Харківської обласної клінічної лікарні знаходилась 21 вагітна з ГЕРХ у віці від 17 до 35 років. У I триместрі вагітності перебувало 5 жінок, у II – 13, у III триместрі – 3. Чинниками розвитку ГЕРХ були недостатність нижнього стравохідного отвору у 16 вагітних (з них у 11 в анамнезі хронічний холецистит, у 5 – хронічний гастродуоденіт), ще у 5 вагітних була виявлена кила стравохідного отвору діафрагми. У 17 вагітних загостренню

ГЕРХ сприяв токсикоз вагітності, основним проявом якого була блювота. Основними симптомами ГЕРХ під час вагітності були печія та відрижка кислим, які посилювались при нахилах тулуба або в горизонтальному положенні, частіше вночі. Окрім того, в усіх хворих спостерігався неприємний присмак у роті (кислим або гірким); у 6 жінок відмічався біль за грудниною, що пов'язане, певно, з езофагоспазмом; 15 жінок скаржились на дисфагію у вигляді відчуття «комка у горлі». Існуючі високоінформативні методи дослідження для діагностики ГЕРХ (ендоскопічний, рентгенологічний, оцінка кислотності стравохідного вмісту за допомогою кислотно-перфузійного тесту Бернштейна, 24-годинне моніторування стравоходу, манометрія та сцинтиграфія, оцінка часу очищення стравоходу від кислото вмісту) вагітним протипоказані. Лише ендоскопічний метод (ФГДС) є відносно протипоказаним – при загрозі переривання вагітності. Тому діагноз ГЕРХ у вагітних базувався на оцінці клінічних проявів (печія, регургітація) та даних УЗД. За допомогою останнього методу кила стравохідного отвору діафрагми була діагностована у 5 жінок, а гастроєзофагеальний рефлюкс – у всіх вагітних. Оскільки в жодній з вагітних не було загрози переривання вагітності, 16 з них була проведена ФГДС, яка виявила гастроєзофагеальний рефлюкс у всіх обстежених, у 12 з них – катаральний езофагіт. Він характеризувався дифузним набряком слизової оболонки, її гіперемією; слизова легко ушкоджувалася, мали місце підслизові крововиливи. У 4 хворих спостерігався ерозивний езофагіт (ерозії слизової оболонки мали різну форму і були різні за розміром).

Усі вагітні з ГЕРХ отримували консервативну терапію для максимального зниження рефлюксу та послаблення агресивного пептичного фактора.

Усім обстеженим вагітним рекомендовано: спати з трохи піднятим головним кінцем ліжка (на 15–20 см від основної площини), що зменшує затікання шлункового вмісту у стравохід; звернути увагу на режим харчування – часте (5–6 разів на добу), виключаючи з раціону чай, кофе, шоколад, цитрусові, газовані напої та інші продукти харчування, що подразнюють слизову оболонку шлунка та стимулюють утворення соляної кислоти. Рекомендовано вживати «харчові антациди»: молоко, сметану, сир тощо.

В якості медикаментозного засобу лікування ГЕРХ використовували препарат «Маалокс» (Sanofi-Aventis, Франція). Це комбінований антацид, що не всмоктується та має оптимальне співвідношення алюмінію гідроксиду та магнію гідроксиду (0,9 у суспензії та 1,0 у таблетках). Така комбінація є досить вда-

лою, оскільки швидка, але не досить тривала дія магнію гідроксиду добре сполучається з повільною та більш тривалою дією алюмінію гідроксиду. Це забезпечує швидкий та тривалий антацидний, а також гастропротекторний ефект. Гастропротективна дія препарату зумовлена збільшенням синтезу простагландину E_2 . Маалокс також стимулює секрецію бікарбонатів і захисного мукополісахаридного слизу, поліпшує мікроциркуляцію. Маалокс може не тільки нейтралізувати кислоту у шлунку хімічним способом, а й адсорбувати її. Він також адсорбує жовчні кислоти та лізолецитин, що дозволяє запобігти пептичному ураженню слизової оболонки шлунка та стравоходу у хворих з ГЕРХ.

Препарат ефективний при лікуванні хворих з рефлекс-езофагітом. При катаральних формах захворювання він приймається в якості засобу монотерапії, при ерозивних і ерозивно-виразкових – у комбінації з прокінетиками, H_2 -блокаторами чи омепразолом. Добре переноситься хворими різного віку. Його основним побічним ефектом є легка послаблююча дія, яка не призводить до необхідності відміни препарату. Маалокс призначали у вигляді суспензії в пакетиках по 15 мл 3 рази на добу за 1 годину до їжі та 4-й раз перед сном. Курс лікування – 21 день. Інших препаратів з аналогічною дією (H_2 -блокатори, сорбенти) до та під час лікування хворі не приймали.

Результати та їх обговорення. Основним клінічним критерієм ефективності лікування ГЕРХ була динаміка диспептичного та больового синдромів. У групі обстежених вагітних усі хворі відмічали печію вдень, щоразу після прийому їжі, ввечері та вночі, високої інтенсивності, тривалістю від 30 до 15 хв. Кількість епізодів за добу до лікування складала від 10 до 8. Часто вагітні були вимушені встати з ліжка, випити води або молока. Після прийому Маалоксу на 3-й–4-й день лікування кількість епізодів печії зменшилась від 6 до 4 на добу, знизилась її інтенсивність і тривалість, яка склала від 15 до 10 хв. На 21-й день лікування печія не відмічалась у жодній з обстежуваних. При цьому всі вагітні відмічали, що епізоди нічної печії зникли повністю вже на 4-ту–5-ту добу від початку лікування.

Больовий синдром (біль за грудниною, пов'язана з езофагітом), що спостерігався у 6 жінок, не визначався з 4-ї–5-ї доби від початку прийому Маалоксу.

Повторне ендоскопічне дослідження у 16 вагітних після закінчення курсу лікування виявило позитивну динаміку морфологічної картини. При цьому суб'єктивна оцінка динаміки больового та диспептичного синдромів вагітними жінками співпадала з об'єктивною лікарською оцінкою.

Алергічних реакцій на Маалокс, а також побічної дії препарату в жодній з пацієток не спостерігалось.

Висновки

Маалокс – комбінований антацид, що не всмоктується, є високоефективним лікарським засобом для лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у вагітних жі-

нок. Вочевидь, це зумовлено здатністю препарату пригнічувати утворення кислоти в шлунку, адсорбувати її та забезпечувати гастроцитопротекторну дію за рахунок збільшення синтезу простагландину E_2 .

Існування декількох лікарських форм препарату дозволяє диференційовано використовувати його в кожному окремому випадку підбору схем лікування.

Література

1. Болезни пищевода. Под ред. В.Т. Ивашкина, А.С. Трухманова. М.: Триада-Х, 2000. 197 с.
2. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Пособие для врачей, руководителю органов управления здравоохранением и лечебно-профилактических учреждений. М., 2005, 30 с.
3. Бабак О.Я., Фадеенко Т.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. К.: Интерфарма, 2000. 324 с.
4. Грищенко О.В., Сторчак А.В., Яковлева Т.А., Каталадзе М.А. Использование препарата Маалокс для симптоматической терапии изжоги у беременных. Здоров'я України 2007; 8: 1–6.
5. Miner P., Sloan S., Filippone J. et al. Significant heartburn relief after the first dose of rabeprazole sodium in non-erosive reflux disease (NERD) patients. Gastroenterology 2000; 118: A19. Abstract.
6. Pantoflickova D., Dorta G., Jornod P. et al. Identification of the characteristics influencing the degree of antisecretory activity of PPIs. Gastroenterology 2000; 118: A 1290. Abstract.
7. Циммерман Я.С. Диагностика и комплексное лечение основных гастроэнтерологических заболеваний. Пермь, 2003. 288 с.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТАЦИДОВ В ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У БЕРЕМЕННЫХ

В.Н. Хворостинка, Н.К. Александрова, В.А. Федоров, Л.Р. Бобронникова

Обследована 21 беременная с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Для ликвидации рефлюкса и ослабления агрессивного фактора использовали Маалокс (Sanofi-Aventis, Франция). В результате лечения наблюдалось исчезновение болевого и диспептического синдромов на 4-й–5-й день лечения, отмечалась положительная динамика морфологической картины при эндоскопическом исследовании.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, беременность, Маалокс.

USE ANTHACID FOR LIQUIDATION OF GASTROESOPHAGEALE REFLUX DISEASE IN THE PREGNANT WOMAN

V.M. Khvorostinka, N.K. Aleksandrova, V.O. Fedorov, L.R. Bobronnikova

21 pregnant women with gastroesophageale reflux disease are surveyed. We used Maalox (Sanofi-Aventis, France) for liquidation of a reflux and easing of the aggressive factor. As a result of treatment disappearance painful and dispeptic syndromes were observed for 4–5 day of treatment, also positive dynamics of a morphological picture was marked at endoscopic research.

Key words: gastroesophageale reflux disease, pregnancy, Maalox.

Поступила 27.05.09

ВПЛИВ ГЕПАДИФУ НА АМІНОКИСЛОТНИЙ СПЕКТР СИРОВАТКИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

Є.С. Сірчак, Н.В. Пошегорова, В.І. Русин

Ужгородський національний університет

Представлено результати комплексного лікування 19 хворих на цироз печінки. У обстежених пацієнтів виявили розбалансування резервів вільних амінокислот сироватки крові. Доведено доцільність застосування гепадифу в комплексному лікуванні хворих на цироз печінки, оскільки це сприяє нормалізації амінокислотного складу сироватки крові і профілактиці розвитку портосистемної енцефалопатії.

Ключові слова: цироз печінки, печінкова енцефалопатія, амінокислотний спектр крові.

За останні 10–15 років в Україні спостерігається суттєве збільшення захворюваності на хронічні ураження печінки. Хронічний гепатит і цироз печінки посідають друге–четверте місце серед причин госпіталізації і втрати працездатності населення у віці 20–60 років. Щорічно ними хворіють більше ніж 1 млн жителів земної кулі. Вже сьогодні в Україні захворювання шлунково-кишкового тракту знаходяться на другому місці у структурі загальної захворюваності серед дорослого населення, а кількість первинних звертань з приводу цих хвороб збільшилась за 1990–2008 рр. в 3–4 рази [1].

Одним із частих ускладнень хронічних захворювань печінки є печінкова енцефалопатія, симптомокомплекс зворотних нейропсихічних порушень, що виникає при гепатопортокавальній недостатності і/або портокавальному шунтуванні, основними клінічними проявами якого є зміни особистості, розлади інтелекту і мови, розвиток тривожно-депресивних станів, порушення свідомості і сну, а у важких випадках – кома і смерть хворого. Багато вчених дотримуються теорії «набряку астроглії», згідно з якою печінково-клітинна недостатність і/або портокавальне шунтування, що супроводжується амінокислотним дисбалансом, призводить до збільшення вмісту нейротоксинів, особливо аміаку, меркаптанів, фенолів, коротко- і середньоланцюгових жирних кислот в центральній нервовій системі, що викликає набряк і функціональне порушення астроглії. При цьому провідна патогенетична роль серед названих факторів відводиться церебротоксичній дії аміаку [2, 3].

При порушенні функції печінки і розвитку колатеральних шунтів між системою ворітної вени і загальною системою кровообігу (при цирозі печінки) ендотоксини потрапляють в кров, обминаючи печінку і/або не знезаражуються в ній. При цьому вміст аміаку в системі кровообігу збільшується до токсичного рівня (більше 45 мкмоль/л).

Неіонізований аміак легко проходить гематоенцефалічний бар'єр, зменшує утворення і застосування нейрочитами АТФ, стимулює транспорт ароматичних амінокислот (фенілаланіну, тирозину, триптофану) внутрішньоклітинно, збільшує афінність постсинаптичних 5-НТ₁-серотонінових рецепторів, збільшує продукцію нейроінгібітора γ-аміномасляної кислоти [4].

Ароматичні амінокислоти порушують адекватну синаптичну передачу внаслідок пригнічення активності тирозин-3-монооксигенази, яка бере участь у синтезі дофаміну і норадреналіну, підміні істинних нейромедіаторів (β-фенілетаноламіну, тираміну і октопаміну) на схожі за будовою, але менш активні, що веде до накопичення в клітинах головного мозку продукту метаболізму триптофану – серотоніну [3].

До факторів, що провокують гіперамоніємію і розвиток печінкової енцефалопатії, зараховуємо гастроінтестинальні кровотечі, високобілкову дієту, інтенсивну роботу скелетних м'язів завдяки збільшенню продукції аміаку, інтеркурентні інфекції, операції з накладанням портокавальних анастомозів, прийом гепатотоксичних лікарських препаратів і алкоголю. Рівень аміаку в крові великою мірою залежить також від процесів життєдіяльності інтестинальної мікрофлори [2].

Отже, у виборі терапії печінкової енцефалопатії, поряд з усуненням зумовлюючих факторів розвитку гіперамоніємії, пріоритетне місце займають препарати, що регулюють метаболізм аміаку в організмі людини.

В якості неспецифічної терапії для лікування захворювань печінки застосовують гепатопротекторні лікарські препарати, дія яких спрямована на нормалізацію гомеостазу в печінці, підвищення опірності органа до дії патогенних факторів, нормалізацію функціональної активності печінки і стимуляцію репаративно-регенеративних процесів. Гепатопротек-

тори мають також опосередковану детоксикаційну дію, зокрема і аміяккоригуючу. В якості високоефективних і безпечних засобів перспективними є комбіновані препарати [5, 6].

Гепадиф – комбінований препарат, ефекти якого зумовлені комплексною дією компонентів, які входять до його складу. Гепадиф стимулює метаболізм жирів – компонентів β -окисного перетворення вільних жирних кислот у мітохондріях гепатоцитів, біосинтетичні процеси, запобігає некрозу гепатоцитів, нормалізує процес проліферації гепатоцитів, систему печінкових ферментів і відновлює нормальну функцію печінки. Наявність адеозину, що є компонентом коензимів, нуклеїнових кислот, забезпечує регуляцію процесів кровотворення. Вітаміни групи В (ціанокобаламін, рибофлавін, піридоксин) регулюють окисно-відновні процеси, беруть участь у білковому, жировому і вуглеводному обміні, обміні триптофану, метіоніну, цистеїну, глутамінової кислоти й інших амінокислот. Карнітин сприяє розщепленню жирних довголанцюгових кислот і заміщенню жирнокислотного метаболічного шунта вуглеводним, покращує засвоєння їжі. Гепадиф покращує травлення, жовчовиділення, полегшує всмоктування вуглеводів у тонкому кишечнику, необхідний для підтримання його нормальної мікрофлори, сприяє поліпшенню глікогенофіксуєуючої, синтетичної, антиоксидантної функції печінки, підвищує чутливість клітин печінки до дії інсуліну, сприяє інкреції інсуліну.

Метою дослідження було вивчення впливу гепадифу на динаміку вільних амінокислот сироватки крові у комплексному лікуванні хворих на цироз печінки.

Матеріал і методи. Під спостереженням знаходилось 19 хворих на цироз печінки, які лікувалися в хірургічному та гастроентерологічному відділеннях Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. Андрея Новака. Серед обстежених хворих було 12 чоловіків (63 %) віком (48,2 \pm 6,5) років, жінок було 7 (37 %), віком (42,3 \pm 5,1) років. Контрольну групу склали 20 фактично здорових осіб віком від 19 до 56 років, середній вік яких складав (38,2 \pm 1,8) років. Серед них було 11 чоловіків (55 %) і 9 жінок (45 %).

Діагноз цироз печінки ставили з урахуванням скарг, анамнестичних, лабораторних (біохімічний аналіз крові, визначення маркерів вірусів гепатиту В і С) та інструментальних методів (УЗД органів черевної порожнини, фіброезофагогастроуденоскопія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту).

Кількісне визначення вільних амінокислот у сироватці крові здійснювали за методом одномірної нисхідної хроматографії на папері (І.М. Хайс, К. Мацек, 1962; Т.С. Пасхіна, 1964)

і на автоматичному аналізаторі ААА-339 (Чехія) за І. Муру в модифікації М.А. Хазан з співавт. (1982). Розділення амінокислот проводили шляхом багаторазової одномірної нисхідної хроматографії на папері. Для якісного аналізу і ідентифікації амінокислот хроматограми проявляли розчином ізатину. При кількісному визначенні амінокислот хроматограми проявляли нінгідрином за методом Н. Гірі (Г.Н. Зайнека, І.І. Тюленева, 1958) [7].

Усі хворі, крім базисної терапії (дієтичне харчування – стіл № 5, застосування β -адреноблокаторів, дезінтоксикаційна, сечогінна терапія), додатково отримували гепадиф: по 1 флакону препарату, розчиненого в 400 мл 5% -вого розчину глюкози протягом 5 днів з подальшим переходом на пероральний прийом препарату по 1 капсулі 3 рази на добу протягом 1 місяця.

Результати та їх обговорення. Клінічно у 100 % хворих виявили ознаки астеновегетативного синдрому. Диспептичний синдром проявлявся печією у 17 (89 %) хворих, відрижкою кислим – у 9 (47 %), нудотою – у 14 (74 %), блювотою – у 6 (32 %) хворих. Болі і важкість у правому підребер'ї і в епігастрії різного ступеня вираженості спостерігали у 17 (89 %) хворих. У хворих також виявляли лабораторні ознаки холестатичного, цитолітичного і мезенхімно-запального синдромів.

Після проведення клініко-лабораторних обстежень хворих на цироз печінки розподілили по класах важкості за Child-Pugh, враховуючи рівень білірубину, альбуміну, протромбінового індексу та наявність або відсутність асцитів і печінкової енцефалопатії. В клас А увійшло 4 (21 %) хворих – стадія компенсації, в клас В – 8 (42 %) – стадія субкомпенсації, в клас С – 7 (37 %) хворих – стадія декомпенсації.

Хворих розподілили на дві клінічні групи. В 1-шу групу увійшло 10 (53 %) хворих на цироз печінки, які поступили в реанімаційне відділення з кровотечею з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка. У 4 (21 %) хворих це були повторні кровотечі. Хворим проведено ендоскопічну склеротерапію із застосуванням 0,5% -вого розчину полідоканолу або 3% -вого розчину тромбовару по 5–15 мл інтравазально, паравазально або комбіновано. Другу групу склали 9 (47 %) хворих на цироз печінки, які на момент дослідження не мали кровотечу із варикозно розширених вен стравоходу та шлунка.

При ендоскопічному обстеженні у всіх хворих спостерігали варикозно змінені вени стравоходу II та III ступенів, запальні зміни верхніх відділів травного каналу та ознаки рефлюксної хвороби.

Ендоскопічні ознаки портальної гастропатії були наявні у 100 % хворих обох груп. Про-

яви гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби відмічені у 10 (100 %) хворих 1-ї та 8 (89 %) хворих 2-ї групи, із проявами вираженого езофагіту – у 9 (90 %) хворих 1-ї та 7 (78 %) хворих 2-ї групи, гастриту – у 7 (70 %) хворих 1-ї та 7 (78 %) хворих 2-ї групи, а також у 60–56 % хворих спостерігали дуоденогастральний рефлюкс із проявами дуоденіту у 80–67 % хворих. Частота та характер варикозно розширених вен стравоходу і шлунка у обстежених хворих наведені в табл. 1.

Таблиця 1. Частота виявлення варикозно розширених вен стравоходу і шлунка у хворих на цироз печінки

Варикозно розширені вени	1-ша група (n=10)		2-га група (n=9)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Стравоходу II ст.	5	50	5	56
Стравоходу III ст.	7	70	4	44
Шлунка	5	50	2	22

Із даних табл. 1 бачимо, що у 100 % хворих обох груп виявлено варикозне розширення вен стравоходу. Однак існує деяка різниця: у хворих 1-ї групи частіше спостерігали варикозне розширення вен стравоходу III ст. (70 %), ніж у хворих 2-ї групи (44 %). Також серед хворих 1-ї групи частіше діагностували

Таблиця 3. Резерви вільних амінокислот сироватки крові у хворих на цироз печінки до лікування та у фактично здорового контингенту населення

Амінокислоти, мг %	Контрольна група (n=20)	1-ша група (n=10)	2-га група (n=9)
Цистеїн	1,26±0,03	1,33±0,02	1,42±0,02
Орнітин	0,46±0,03	0,43±0,04	0,34±0,04
Лізін	0,51±0,01	1,45±0,07	1,47±0,14
Гістидин	0,88±0,04	1,02±0,05	1,13±0,03
Аргінін	0,72±0,04	1,43±0,06	1,35±0,03
Аспарагін	1,67±0,08	1,54±0,03	1,51±0,04
Серин	1,05±0,05	0,99±0,04	1,01±0,03
Гліцин	0,84±0,15	0,66±0,01	0,72±0,02
Глютамін	0,71±0,02	1,44±0,04	1,49±0,04
Треонін	0,64±0,03	1,24±0,13	1,33±0,06
Аланін	0,89±0,05	0,85±0,04	0,82±0,04
Пролін	0,97±0,02	0,76±0,02	0,76±0,02
Тирозин	0,42±0,02	0,85±0,03	0,93±0,03
Триптофан	1,33±0,06	2,52±0,08	2,77±0,07
Метіонін	0,85±0,05	1,27±0,04	1,12±0,04
Валін	0,56±0,04	0,77±0,06	0,74±0,05
Фенілаланін	1,03±0,04	1,03±0,04	1,13±0,03
Лейцин + ізолейцин	0,71±0,03	0,77±0,02	0,82±0,03

Примітка. Показники у хворих 1-ї та 2-ї груп достовірно відрізняються від показників контрольної групи ($p < 0,05$); достовірної різниці між показниками хворих 1-ї та 2-ї групи не виявлено ($p > 0,05$).

варикозне розширення вен шлунка (50 %). У хворих 2-ї групи частіше виявляли варикозне розширення вен стравоходу II ст. (56 %).

При визначенні білкових фракцій сироватки крові у обстежених пацієнтів спостерігали ознаки диспротеїнемії, що проявлялося зменшенням рівня альбумінів і збільшенням рівнів γ - та α_2 -глобулінів (табл. 2).

Таблиця 2. Показники білкового обміну сироватки крові у хворих на цироз печінки ($M \pm m$)

Показники	1-ша група (n=10)	2-га група (n=9)
Загальний білок, г/л	63,7±1,1	64,2±1,3
Альбуміни, %	36,5±1,2	37,0±1,1
Глобуліни, %:		
α_1	5,4±0,3	4,9±0,6
α_2	9,9±0,3	10,1±0,4
β	14,2±0,4	13,9±0,2
γ	32,9±1,4	33,4±1,2

Примітка. Статистично достовірної різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$).

Диспротеїнемія паралельно супроводжувалась розбалансуванням рівнів вільних амінокислот сироватки крові (табл. 3).

Виявляли розбалансування вільних амінокислотних резервів сироватки крові з переважним накопиченням лізину, гістидину, аргініну, глютаміну, треоніну, тирозину, триптофану, метіоніну, валіну, фенілаланіну, що пояснюється вираженим зниженням індивідуальної деградації амінокислот, введенням їх у біосинтез білка в тканинах, особливо у синтез альбумінів у тканинах печінки. Зниження рівня вільних амінокислот (орнітину, серину, аспарагіну, гліцину, аланіну, проліну) у сироватці крові пов'язане зі зменшенням ролі аргініну у сечовиноутворенні, про що свідчить зниження рівня сечовини у сироватці крові до $(3,93 \pm 0,20)$ ммоль/л у хворих 1-ї групи та до $(3,95 \pm 0,22)$ ммоль/л у хворих 2-ї групи.

Після проведення комплексного лікування із застосуванням гепадифу у обстежених хворих на цироз печінки на фоні тенденції до нормалізації білкових фракцій сироватки крові спостерігали нормалізацію рівня вільних амінокислот сироватки крові (табл. 4).

У хворих на цироз печінки, які в комплексній терапії отримали глутаргін, після лікування спостерігали достовірну ($p < 0,05$) нормалізацію рівня вільних амінокислот сироватки крові, що проявилось зниженням лізину, гістидину, аргініну, глютаміну, треоніну, тирозину, триптофану, метіоніну, валіну, фенілаланіну, бо до лікування визначали збільшення рівнів цих амінокислот. Паралельно з цим рівень орнітину, серину, аспарагіну, гліцину, аланіну, проліну збільшувався у сироватці крові (до лікування спостерігалось зменшення рівнів цих амінокислот) – $p < 0,05$.

Висновки

1. У хворих на цироз печінки спостерігається розбалансування амінокислотних резервів сироватки крові.

Література

1. Щербиніна М.Б. Сучасні питання організації гастроентерологічної практики в умовах первинної медико-санітарної допомоги. Гастроентерологія. Міжвідомч. зб. 2009; 42: 39–46.
2. Русин В.І., Сипливий В.О., Русин А.В. та ін. Декомпенсований цироз печінки. Ужгород, 2006. 229 с.
3. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 2005. 766 с.
4. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Стасева И.В. Применение препарата L-орнитин-L-аспартата в комплексной терапии печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2002; 12, 6; 60–66.
5. Харченко Н.В. Сучасні гепатопротектори в лікуванні хворих із хронічними ураженнями печінки. Ліки України 2004; 3: 14–18.
6. Zhang F.K., Zhang J.Y., Jia J.D. Treatment of patients with alcoholic liver disease. Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. 2005; 4 (1): 12–17.
7. Пасхина Т.С. Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1964. Т. 1: 162–180.

ВЛИЯНИЕ ГЕПАДИФА НА АМИНОКИСЛОТНЫЙ СПЕКТР СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Е.С. Сирчак, Н.В. Пошегорова, В.И. Русин

Представлены результаты комплексного лечения 19 больных с циррозом печени. У обследованных пациентов обнаружено разбалансирование резервов свободных аминокислот сыворотки крови. Доказана эффективность использования гепадифа в комплексной терапии больных с циррозом пече-

Таблиця 4. Рівень резервів вільних амінокислот сироватки крові у хворих на цироз печінки після лікування ($M \pm m$)

Амінокислоти, мг %	1-ша група (n=10)	2-га група (n=9)
Цистеїн	1,62±0,02	1,58±0,01
Орнітин	0,45±0,03	0,44±0,04
Лізін	0,77±0,04	0,65±0,05
Гістидин	0,83±0,02	0,82±0,04
Аргінін	0,71±0,03	0,80±0,02
Аспарагін	1,70±0,05	1,71±0,05
Серин	1,03±0,03	1,02±0,04
Гліцин	0,79±0,04	0,81±0,03
Глютамін	0,81±0,04	0,80±0,04
Треонін	0,70±0,05	0,71±0,04
Аланін	0,85±0,04	0,90±0,02
Пролін	0,91±0,02	0,94±0,04
Тирозин	0,55±0,04	0,49±0,05
Триптофан	1,39±0,05	1,42±0,08
Метіонін	0,82±0,06	0,82±0,04
Валін	0,65±0,02	0,59±0,04
Фенілаланін	1,02±0,04	1,01±0,04
Лейцин + ізолеїцин	1,02±0,02	0,97±0,09

Примітка. Різниця показників достовірна ($p < 0,05$).

2. Застосування гепадифу в комплексній терапії хворих на цироз печінки сприяє нормалізації вільних амінокислот сироватки крові.

ни, так как это приводит к нормализации аминокислотного состава сыворотки крови и к профилактике развития портосистемной энцефалопатии.

Ключевые слова: цирроз печени, печеночная энцефалопатия, аминокислотный спектр крови.

INFLUENCE OF GEPADIF ON AMINOACIDS SPECTRUM AT BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

E.S. Sirchak, N.V. Poshegorova, V.I. Rusin

The results of complex treatment at 19 patients with liver cirrhosis are submitted. At the patients on liver cirrhosis have revealed to debalances of reserves at free aminoacids of blood serum. The essence of use Gepadif in complex treatment of the patients on liver cirrhosis is proved, as it conducts to normalization aminoacids of structure serum of blood and preventive maintenance of development liver encephalopathy.

Key words: liver cirrhosis, liver encephalopathy, aminoacids of blood serum.

Поступила 08.06.09

ПЕДІАТРІЯ

ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ДІТЕЙ
З НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ
СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ*О.В. Охалкіна**Харківський національний медичний університет*

Досліджували зміни центральної гемодинаміки в залежності від варіанта вегетативної дисфункції у дітей та підлітків з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Виявили характерні особливості центральної гемодинаміки та взаємозв'язок її з типом вегетативної нервової системи у досліджуваних дітей.

Ключові слова: гемодинаміка, вегетативна нервова система, діти, диспластикозалежна патологія.

На сучасному етапі недиференційована дисплазія сполучної тканини (НДСТ) є розповсюдженою поліорганною проблемою, яка викликає занепокоєння у багатьох спеціалістів-медиків, особливо педіатрів [1, 2]. Медична і соціальна значущість хронічної диспластикозалежної патології зобов'язує лікарів-педіатрів діагностувати синдром НДСТ у дітей вже при перших проявах з подальшим вирішенням питання щодо проведення адекватної профілактики її прогресування. У дітей з проявами НДСТ відмічаються порушення у функціонуванні вегетативної нервової системи (ВНС), розвиваються функціональні порушення з боку різних органів і систем та приєднується асоційована з нею патологія [3].

Вегетативна дисфункція є одним з головних факторів, що посилюють функціональні розлади будь-якої системи при НДСТ, і розглядається як обов'язковий компонент диспластичного фенотипу [4, 5]. У формуванні клінічних проявів НДСТ не останню роль відіграє так званий судинний синдром, що характеризується структурно-функціональними змінами артерій і вен різної локалізації у вигляді порушень їхньої геометрії і тонуусу, які визначають відповідні зміни центральної та периферичної гемодинаміки [6, 7]. Проте, незважаючи на достатню інформованість лікарів щодо цих порушень, дотепер чітко не визначено системний взаємовплив ступеня та особливостей вегетосудинних і гемодинамічних порушень у дітей з НДСТ.

Метою нашого дослідження було вивчення особливостей змін центральної гемоди-

наміки в залежності від варіанта вегетативної дисфункції у дітей та підлітків з НДСТ.

Матеріал і методи. Комплексно обстежено 217 дітей з НДСТ віком 9–17 років, які знаходились на лікуванні в Міському лікувально-діагностичному центрі метаболічних захворювань кісткової тканини у дітей (55,1 % дівчаток і 44,9 % хлопчиків). Дослідження виконані з урахуванням міжнародних біоетичних стандартів про згоду батьків на участь дитини в комплексному обстеженні. Серед усіх конституціональних типів переважали діти з астенічним (78,2 %) типом тілобудови, нормостеніки становили 19,6 %, гіперстеніки – лише 2,2 %. У 98,7 % дітей з НДСТ відмічались диспластикозалежні зміни кісткової системи, у 84 % дітей – вісцеральні диспластикозалежні порушення, серед яких найчастіше визначалися аномалії розвитку серцево-судинної системи (56,5 %), жовчного міхура (41,7 %) і сечовидільної системи (17,9 %). Не мали клінічних проявів з боку внутрішніх органів або мали одну нозологічно окреслену вісцеральну диспластикозалежну патологію 21,7 % дітей; у 46,1 % дітей відмічалась поєднана вісцеральна патологія з боку двох вісцеральних систем та у 32,2 % – три і більше диспластикозалежних соматичних патологій в різних системах організму.

Дослідження стану вегетативної регуляції проводили на підставі аналізу варіабельності серцевого ритму, який було досліджено у стані спокою та при ортостазі, з визначенням вихідного вегетативного тонуусу, вегетативної реактивності та вегетативного забезпечення

діяльності [8]. Стан гемодинаміки оцінювали за допомогою комп'ютерного діагностичного комплексу «Сфера-4» шляхом реєстрації реоенцефалографії (РЕГ) біополярним методом з використанням фронто- та окципіто-мастоїдальних відведень. Аналіз результатів проводили з урахуванням референтної бази показників для дітей і підлітків відповідного віку. На підставі системного математичного аналізу синусового ритму серця та кількісно-якісної оцінки показників РЕГ була проведена апроксимація залежності від показників функціонального стану регулюючих систем дитини.

Статистичний аналіз проведено на підставі параметричних і непараметричних критеріїв (Ст'юдента–Фішера, Ван-дер-Вардена та ін.), імовірнісного розподілу ознак і кореляційного аналізу.

Результати та їх обговорення. Аналіз показників варіабельності серцевого ритму показав, що всі діти з синдромом НДСТ у стані спокою мають ознаки напруги вегетативної регуляції: у 43,4 % пацієнтів було підвищення симпатичної активності (ІН не більше 160 ум. од.), у 27,8 % – гіперсимпатикотонія (ІН більше ніж 160 ум. од.), у 13,3 % – парасимпатична спрямованість ВНС. Системний аналіз показників варіабельності серцевого ритму показав, що ваготонія у цих дітей є не стільки проявом активності парасимпатичного відділу ВНС, скільки недостатністю симпатичного. У 17,6 % дітей реєструвалася ейтонія через різноспрямованість дії обох відділів ВНС: збільшення Мо й DX і одночасно зниження АМо. Вегетативна реактивність у 69,4 % дітей з НДСТ у відповідь на функціональну пробу характеризувалася гіперсимпатикотонією, у 18,3 % дітей – асимпатикотонією з підвищенням активності гуморального каналу регуляції і дезактивацією центрального контура керування серцевим ритмом. Лише у 13,6 % дітей вегетативна реактивність була задовільною.

Таким чином, у дітей з НДСТ мають місце комплексні порушення вегетативної регуляції. Вихідний вегетативний тонус характеризується симпатикотонією, що свідчить про напруження компенсаторно-адаптаційних механізмів, які забезпечують адекватний режим функціонування систем організму вже у стані спокою. Особливості вегетативної реактивності у дітей з НДСТ, яка відображає реакцію на ендо- і екзогенні впливи, полягали в розбалансуванні зв'язків як усередині автономного, так і на рівні центрального контурів регуляції.

Аналіз показників РЕГ у дітей з НДСТ показав, що лише 14,75 % з них (13,3 % дівчаток і 15,05 % хлопчиків) мали задовільний стан судин головного мозку з референтними

значеннями показників для дітей та підлітків відповідного віку.

Аналіз показників реографічного індексу (РІ) показав, що при гіпер- та симпатикотонії інтенсивність кровонаповнення мозку (артеріальний приплив) найбільш адекватна, тобто показники знаходяться в межах референтних значень (у 84,2 % дітей цієї групи). При парасимпатичній спрямованості ВНС у 87,5 % дітей РІ був знижений. При ейтонії у всіх дітей цей індекс в обох басейнах був підвищений.

Найбільшу кількість дітей з подовженим часом анакрати склали діти з ейтонією (78,3 %), гіпер- та парасимпатикотонією (10,8 і 12,6 % відповідно). Час висхідної частини реографічної хвилі у 66,4 % дітей з гіперсимпатикотонією був підвищений. Дикротичний індекс (ДКІ) був значно вищим у дітей з ейтонією, ніж у дітей з гіпер- і симпатикотонією, і навпаки, значно меншим – при парасимпатичному типі вегетативної регуляції. Діастолічний індекс (ДСІ) був більш високим у дітей з ейтонією. При інших типах вегетативної регуляції підвищення ДСІ у дітей з НДСТ було менш вираженим, проте значення даного показника було вищим за нормативні показники.

При кількісному аналізі даних РЕГ у дітей з НДСТ виявлено зниження пульсового кровонаповнення мозку у вертебробазиллярному басейні ($p < 0,05$) і венозного відтоку ($p < 0,05$). В 54,7 % випадків відзначався дисбаланс тону артерій різного калібру зі зниженням тону великих артерій і одночасному підвищенні тону артерій дрібного і середнього калібру.

Показники еластичності судин були достовірно вищими у дітей з гіпер- і симпатикотонією, на відміну від дітей з трофопропним переважанням ВНС ($p < 0,001$). Звертав на себе увагу значно вищий загальний тонус артеріальних судин у дітей з ейтонією на відміну від дітей з іншими варіантами вегетативної спрямованості. Відмічався більш виразний ступінь порушення тону дрібних судин при гіпер- і парасимпатичному переважанні ВНС ($p < 0,05$). Суттєвих відмінностей показника венозного відтоку від типу вегетативної регуляції встановлено не було.

Отже, симпатичне переважання ВНС у дітей з НДСТ забезпечує адекватний кровообіг головного мозку, що, з одного боку, пов'язане з астенічною тілобудовою, яка є одним із маркерів НДСТ, з іншого – з особливістю еластичності стінок судин у даного контингенту дітей.

Коефіцієнт асиметрії (КА) більш ніж 20 % було зареєстровано у 85,7 % дітей з НДСТ з найвищими змінами у вертебробазиллярному басейні (44,2 %). Проте виразність КА не залежала від стану ВНС ($p > 0,06$). При проведенні клініко-гемодинамічного аналізу встанов-

лено, що найвпливовішим фактором стану КА є ступінь сколіозу і виразність гіпермобільності суглобів. Показники зниження кровонаповнення правої півкулі мозку переважали в басейні хребетних артерій і більш вираженими були при значних постуральних порушеннях (24,3 %).

Таким чином, мозковий кровообіг у дітей з НДСТ незалежно від типів ВНС супроводжується вираженою міжпівкульковою асиметрією.

Не менш важливим для оцінки стану центральної гемодинаміки є оцінка реагування судин головного мозку на ортостаз і відповідність реакції судин стану вегетативної реактивності. Так, аналіз кількісних показників РЕГ дозволив встановити, що загальний тонус судин значно підвищувався у дітей на тлі задовільної вегетативної реактивності. Ступінь підвищення тонусу дрібних судин був вище у дітей при асимпатикотонічній вегетативній реактивності на відміну від дітей із задовільною і гіперсимпатикотонічною вегетативною реактивністю. Отже, можна дійти висновку, що задовільна вегетативна реактивність у дітей з НДСТ не забезпечує адекватну та швидку перебудову гемодинаміки мозку при ортостазі, що, у свою чергу, призводить до патологічного підвищення тонусу судин усіх калібрів і депонування крові у вертебро-базиллярному басейні. Асимпатикотонічний варіант вегетативної реактивності призводить до спазму дрібних судин при збереженні показників загального тонусу за рахунок зниження тонусу судин великого та середнього калібрів. У 78,2 % дітей з гіперсимпатикотонічною вегетативною реактивністю реакція на ортостаз була адекватною, тобто відмічалось підвищення тонусу великих судин і тимчасове зниження тонусу дрібних, що запобігає розвитку перехідної ортостатичної гіпоксії.

Аналіз церебральної гемодинаміки в клінічних групах дітей дозволив встановити, що дітям з ізольованою диспластикозалежною соматичною патологією притаманні порушення еластичності судин головного мозку, дітям з поєднаними соматичними ураженнями – порушення еластичності судин з порушенням венозного відтоку. У дітей з системним ураженням соматичних органів більш виразним бу-

ли тонусні порушення судин мозку на тлі комплексних порушень центральної гемодинаміки. Виявлення клініко-гемодинамічних особливостей разом зі станом ВНС дає можливість визначити ризик виникнення диспластикозалежної патології вже на донозологічному рівні.

Висновки

1. У дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини центральна гемодинаміка характеризується зниженням пульсового кровонаповнення мозку і венозного відтоку, дисбалансом тонусу артерій різного калібру зі зниженням тонусу великих артерій при одночасному підвищенні тонусу артерій дрібного калібру.

2. Симпатичне переважання ВНС у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини забезпечує адекватний кровообіг головного мозку.

3. Гіперсимпатикотонічна вегетативна реактивність у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини забезпечує адекватну реакцію судин головного мозку на ортостаз внаслідок підвищення тонусу великих судин і тимчасового зниження тонусу дрібних, що запобігає розвитку перехідної ортостатичної гіпоксії.

4. Дітям з диспластикозалежною патологією з боку однієї системи притаманні порушення еластичності судин, при наявності поєднаної патології у двох системах – порушення венозного відтоку, при системному ураженні вісцеральних органів – комплексні порушення центральної гемодинаміки з переважанням змін тонусу судин мозку.

Подальші більш глибокі дослідження у цьому напрямку дозволять визначити особливості перебігу диспластикозалежної патології, визначити критерії важкості недиференційованої дисплазії сполучної тканини та впливові фактори якості життя цих пацієнтів. Розробка клініко-гемодинамічних профілів в залежності від стану ВНС дозволить визначити профілактичні заходи, які повинні бути спрямовані на запобігання розвитку ураження органів-мішеней при недиференційованій дисплазії сполучної тканини.

Література

1. Клеменов А.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. М.: Информтех, 2006. 120 с.
2. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Панфилов Д.Н. и др. Соединительнотканые дисплазии (наследственные коллагенопатии). Клиническая медицина 2006; 6: 62–68.
3. Бельский А.Г. Генерализованная гипермобильность суставов и другие соединительнотканые синдромы (обзор). Научно-практическая ревматология 2001; 4: 40–48.
4. Кушнир С.М., Антонова Л.К. Вегетативная дисфункция и вегетативная дистония. Тверь, 2007. 215 с.
5. Готов А.В., Миниевич О.Л. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз при дисплазии соединительной ткани и заболеваниях, ассоциированных с ней. Омск. науч. вестник 2005; 1 (30): 107–110.

6. *Захарьян Е.А.* Изменение метаболизма соединительной ткани у больных с варикозной болезнью вен нижних конечностей в зависимости от проявлений дисплазии соединительной ткани. Сердце і судини 2006; 4: 72–80.

7. *Begbie M.E., Wallace G.M., Shovlin C.L.* Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler–Weber–Rendu syndrome): a view from the 21st century. Postgrad Med. J. 2003; 79 (927): 18–24.

8. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европ. кардиол. общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии. Вестник аритмологии 1999; 11: 53–78.

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ДЕТЕЙ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

О.В. Охаркина

Исследовали изменения центральной гемодинамики в зависимости от варианта вегетативной дисфункции у детей и подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Выявили характерные особенности центральной гемодинамики и взаимосвязь ее с типом вегетативной нервной системы у обследованных детей.

Ключевые слова: гемодинамика, вегетативная нервная система, дети, диспластикозависимая патология.

FEATURES OF CENTRAL HAEMODYNAMICS IN CHILDREN WITH UNDIFFERENTIATED DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE

O.V. Okharkina

It was studied changes of central haemodynamics depending on the variant of vegetative dysfunction in children and teenagers with undifferentiated dysplasia of connective tissue. It has been revealed that features of central haemodynamics in children depend on the type of vegetative nervous system.

Key words: haemodynamics, vegetative nervous system, children, displastic-dependent pathology.

Поступила 03.02.09

СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ЛИМФАДЕНОПАТИИ

Н.Н. Попов, А.Н. Савво, Е.А. Романова, Р.С. Усатый*

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

**ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова
АМН Украины», г. Харьков*

Изучена реактивность гуморального звена иммунитета детей с синдромом лимфаденопатии, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями. Установлено, что для этой категории больных характерно снижение концентрации и активности гуморальных защитных факторов местного и системного иммунитета при росте уровней IgG₄ и IgE, свидетельствующем о сенсibiliзации организма. Отличительными особенностями иммунитета часто болеющих детей с лимфаденопатиями являются усиление образования активированных В-лимфоцитов как в период заболевания, так и после выздоровления, а также низкоаффинных аутоантител к ряду органоспецифических и органонеспецифических антигенов.

Ключевые слова: гуморальный иммунитет, синдром лимфаденопатии, активированные В-лимфоциты.

В последнее время среди детей наблюдается неуклонный рост частоты острых респираторных инфекций, сопровождающихся реактивными лимфаденопатиями. Острые респираторные инфекции даже в неэпидемические годы занимают ведущее место в структуре заболеваемости детей дошкольного и школьного возраста, нередко протекают тяжело и осложняются развитием пневмоний, гнойного отита, верхнечелюстного синусита. Это свидетельствует о неспособности иммунной системы таких детей адекватно реагировать на воздействие внешних факторов. В связи с этим разработка эффективных технологий лечения и реабилитации часто болеющих детей является актуальной медицинской и социальной проблемой.

Имеющиеся к настоящему времени данные в полной мере не раскрывают характер функционирования иммунной системы часто болеющих детей, отсутствуют сведения об особенностях иммунореактивности детей с синдромом лимфаденопатии и факторах, ассоциированных с развитием этого синдрома. Не расшифрованы также иммунопатологические аспекты развития лимфаденопатии.

Целью настоящего исследования явилось изучение реактивности гуморального звена иммунитета часто болеющих детей с синдромом лимфаденопатии.

Материал и методы. Иммунологическому обследованию было подвергнуто 46 часто болеющих детей возрастом 9–16 лет (острые респираторные инфекции 6–8 раз в год, рецидивирующие бронхиты) с синдромом лимфаденопатии (1-я группа, основная). Группу сравнения составили 40 часто болеющих детей того же возраста (острые респираторные инфекции 6–8 раз в год, рецидивирующие бронхиты) без синдрома лимфаденопатии (2-я группа) и 40 детей с острыми респираторными инфекциями без лимфаденопатии, не относящихся к категории часто болеющих детей (3-я группа, среднестатистическая). Контрольную группу составили 30 здоровых детей того же возраста.

О состоянии местного иммунитета у обследованных детей судили по содержанию в слюне лизоцима, димерного и мономерного IgA, IgM и IgG. Известно, что слюна по составу иммуноглобулинов схожа с секретом гортани и отражает иммунитет слизистых покровов [1]. О системном гуморальном иммунитете судили по концентрации в сыворотке крови основных классов иммуноглобулинов, уровню антимикробных антител и их аффинности, содержанию циркулирующих иммунных комплексов различной молекулярной массы, активности компонента, содержанию аутоантител к органоспецифическим и органонеспецифическим антигенам. В крови также определяли содержание общей популяции В-лимфоцитов и субпопуляции активированных В-клеток. Исследование проводили в остром периоде заболевания и через 1 месяц после выздоровления. Содержание лизоцима в слюне определяли методом диффузии в агаре [2], IgG и IgA в сыворотке и слюне – спектрофотометрическим методом [3], IgE – иммуноферментным.

Лимфоциты для исследования из периферической крови выделяли на градиенте фикола – верографина плотностью 1,078. Содержание CD19⁺- и CD19⁺25⁺-клеток определяли методом непрямой мембранной иммунофлюоресценции с использованием соответствующих моноклональных антител, несущих на себе различные флюоресцентные метки. Активность комплемента в сыворотке крови оценивали по 50% -ному гемолизу тест-системы [4]. Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови и их размеры оценивали методом селективной преципитации ПЭГ–6000 [5].

Титр антител в сыворотке крови к общей антигенной детерминанте (ОАД) бактерий как показателю состояния антимикробного иммунитета оценивали с помощью ИФА. Результаты реакции учитывали по показаниям оптической плотности (ОП) смеси ОАД бактерий и изучаемой сыворотки на аппарате «АИФ-ц-01С». Были поставлены два контроля: контроль сыворотки (лунки не сенсibilizировали антигеном) и контроль антител (в лунки не вносили сыворотку). В качестве отрицательного стандарта использовали пул сыворотки 10 здоровых доноров. Уровень антител в сыворотке к ОАД вычисляли по формуле: $ОП_{450-630}$ исследуемой сыворотки / $ОП_{450-630}$ стандарта и выражали в относительных единицах ($Ед_{отн}$). Аффинность антител оценивали при помощи относительной величины по методикам [6, 7]. Уровень аутоантител к органоспецифическим и органонеспецифическим антигенам определяли методом ИФА. Использовали стандартные антигены фирмы «Навина» (НИИВС им. И.И. Мечникова, г. Москва).

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования показали, что острые респираторные инфекции у часто болеющих детей с синдромом лимфаденопатии и без такового протекают на фоне сниженного содержания и активности основных гуморальных факторов местного иммунитета: sIgA и лизоцима (табл.1). Уровень этих факторов в острый период заболевания у детей 1-й и 2-й групп был достоверно ниже, чем у детей 3-й и контрольной групп. В острый период заболевания у детей 1-й и 2-й групп наблюдалось лишь незначительное повышение в секрете IgG. Обращает на себя внимание, что после выздоровления у детей этих групп не происходило восстановления до нормального уровня лизоцима и sIgA, их значения оставались значительно сниженными ($p < 0,05$) по сравнению с таковыми здоровых сверстников и детей 3-й группы. У детей 1-й и 2-й групп низкое содержание IgA как в остром периоде заболевания, так и после выздоровления наблюдалось и в сыворотке крови (табл. 2). При этом в остром периоде заболевания отмечался некоторый рост концентрации IgM и IgG, однако рост концентрации IgM был гораздо менее значительным, чем у детей 3-й группы, а концентрации IgG – более высоким. Характерно, что рост концентрации IgG у детей 1-й и 2-й групп происходил за счет повышения концентрации трех изотипов IgG – IgG₁, IgG₃, IgG₄. При этом концентрация IgG₂ практически не изменялась, будучи в острый период заболевания ниже,

Таблица 1. Содержание лизоцима и иммуноглобулинов различных классов в слюне детей исследованных групп в остром периоде заболевания (числитель) и после выздоровления (знаменатель) ($M \pm m$)

Показатель	Группы детей			
	1-я (основная)	2-я (сравнения)	3-я (сравнения, среднестатистическая)	контрольная
sIg A, г/л	$0,18 \pm 0,02^{* \#}$ $0,14 \pm 0,02^{* \#}$	$0,18 \pm 0,02^{* \#}$ $0,16 \pm 0,02^{* \#}$	$0,51 \pm 0,04^*$ $0,26 \pm 0,02^*$	$0,26 \pm 0,02$
Ig A, г/л	$0,016 \pm 0,002$ $0,014 \pm 0,001$	$0,016 \pm 0,002$ $0,014 \pm 0,002$	$0,023 \pm 0,002^*$ $0,017 \pm 0,002^*$	$0,017 \pm 0,02$
Ig M, г/л	$0,013 \pm 0,002$ $0,012 \pm 0,002$	$0,013 \pm 0,002$ $0,013 \pm 0,002$	$0,031 \pm 0,002^*$ $0,013 \pm 0,002^*$	$0,013 \pm 0,002$
IgG, г/л	$0,094 \pm 0,009$ $0,079 \pm 0,009$	$0,093 \pm 0,009$ $0,081 \pm 0,009$	$0,098 \pm 0,009^*$ $0,071 \pm 0,009^*$	$0,071 \pm 0,009$
Лизоцим, мкг/мл	$18,6 \pm 1,5^{* \#}$ $16,7 \pm 1,4^{* \#}$	$19,9 \pm 1,6^{* \#}$ $17,3 \pm 1,6^{* \#}$	$29,7 \pm 2,3$ $26,5 \pm 1,8$	$26,4 \pm 1,8$

Примечание. $p < 0,05$; * по сравнению с показателями детей контрольной группы; # между показателями детей 1-й, 2-й групп и 3-й.

Здесь и в табл. 3.

чем у детей 3-й группы, для которых гуморальная реакция на инфекционный процесс проявлялась, главным образом, ростом концентрации IgM, а не IgG. Известно, что основную роль среди IgG в противомикробной защите организма играет IgG₂.

В период заболевания у детей 1-й и 2-й групп наблюдался стремительный рост содержания IgG₄, который, как известно, наряду с IgE играет важную роль в развитии аллергических реакций. После выздоровления у детей обеих групп концентрация IgM и IgG возвращалась к норме, а уровень IgG₄ и IgE достоверно ее превышал (табл. 2). Для часто болеющих детей (1-я и 2-я группы) и детей среднестатистической (3-й) группы было характерно незначительное повышение активности

комплемента в острый период заболевания (табл. 2).

Было установлено, что у детей 1-й и 2-й групп в острый период заболевания рост титра антител к ОАД бактерий происходит в значительно меньшей степени, а вырабатываемые антимикробные антитела обладают значительно меньшей аффинностью, чем у детей 3-й группы (табл. 3).

У часто болеющих детей с синдромом лимфаденопатии (1-я группа), в отличие от детей 2-й и 3-й групп, в остром периоде заболевания в сыворотке крови регистрируются аутоантитела к широкому спектру органоспецифических и органонеспецифических антигенов (табл. 4). После выздоровления повышенное содержание аутоантител отмечается только к антигенам

Таблица 2. Содержание в сыворотке крови детей исследованных групп основных классов иммуноглобулинов, ЦИК и комплемента в остром периоде заболевания (числитель) и после выздоровления (знаменатель) ($M \pm m$)

Показатели	Группы детей			
	1-я (основная)	2-я (сравнения)	3-я (сравнения, среднестатистическая)	контрольная
Ig A, г/л	0,95±0,04* [#]	0,97±0,04* [#]	1,81±0,20*	1,37±0,15
	0,91±0,04* [#]	0,91±0,04* [#]	1,36±0,15	
Ig M, г/л	1,22±0,11* [#]	1,25±0,12* [#]	1,630±0,002*	0,94±0,08
	0,98±0,09	0,97±0,09	0,95±0,80	
IgG _{общ} , г/л	12,57±0,61* [#]	12,61±0,61* [#]	10,92±0,56	10,19±0,53
	10,11±0,56	10,12±0,56	10,20±0,52	
IgG ₁ , г/л	7,83±0,42* [#]	7,86±0,41* [#]	6,62±0,31	6,30±0,33
	6,40±0,34	6,28±0,34	6,29±0,31	
IgG ₂ , г/л	1,83±0,09 [#]	1,85±0,09 [#]	2,23±0,09*	1,89±0,09
	1,62±0,08* [#]	1,63±0,08* [#]	1,90±0,09	
IgG ₃ , г/л	1,57±0,08* [#]	1,69±0,08* [#]	1,36±0,06	1,24±0,06
	1,15±0,06 [#]	1,32±0,07	1,30±0,07	
IgG ₄ , г/л	1,34±0,07* [#]	1,21±0,06* [#]	0,71±0,04	0,70±0,04
	0,94±0,05* [#]	0,89±0,05* [#]	0,71±0,04	
Комплемент, СН50	66,21±6,81	64,93±6,84	62,91±6,85	61,51±4,51
	61,34±4,73	61,83±4,83	61,54±4,53	
IgE, КЕ/л	10,35±11,61* [#]	96,10±10,94* [#]	5,34±0,63	5,31±0,61
	81,01±8,11* [#]	76,79±7,63* [#]	5,31±0,61	
ЦИК, г/л				
общие	1,93±0,19* ^{#^}	1,53±0,14	1,39±0,13	1,36±0,12
	1,45±1,5	1,37±0,13	1,36±0,12	
крупномолекулярные	1,23±0,12* ^{#^}	0,90±0,09	0,79±0,08	0,77±0,06
	0,84±0,08	0,77±0,07	0,76±0,07	
среднемолекулярные	0,47±0,05	0,40±0,05	0,39±0,04	0,39±0,03
	0,39±0,04	0,39±0,04	0,39±0,03	
мелкомолекулярные	0,23±0,02	0,22±0,02	0,21±0,02	0,21±0,02
	0,21±0,02	0,21±0,02	0,21±0,02	

Примечание. $p < 0,05$; * по сравнению с показателями детей контрольной группы; # между показателями детей 1-й, 2-й групп и 3-й; ^ между показателями детей 1-й и 2-й групп.

Здесь и в табл. 4 и 5.

Таблица 3. Содержание антител (АТ) к общей антигенной детерминанте (ОАД) бактерий и их аффинность у детей исследованных групп в остром периоде заболевания, ($M \pm t$) $E d_{отн}$

Показатель	Группы детей			
	1-я (основная)	2-я (сравнения)	3-я (сравнения, среднестатистическая)	контрольная
Титр АТ к ОАД	$1,3 \pm 0,1^{* \#}$	$1,3 \pm 0,1^{* \#}$	$1,6 \pm 0,1^*$	–
Аффинность АТ (IgG к ОАД)	$573,0 \pm 76,4^{* \#}$	$684,0 \pm 88,3^{* \#}$	>1000	>1000

Таблица 4. Содержание аутоантител к органоспецифическим и органонеспецифическим антигенам у детей в остром периоде заболевания (числитель) и после выздоровления (знаменатель) ($M \pm t$)

Показатель	Группы детей	
	1-я (основная)	2-я (контрольная)
Коллаген	$1,26 \pm 0,07^{* \# \wedge}$	$1,07 \pm 0,02^{* \#}$
	$1,03 \pm 0,03$	$1,03 \pm 0,01$
Эластин	$1,17 \pm 0,06^{* \# \wedge}$	$1,06 \pm 0,01^{* \#}$
	$1,02 \pm 0,02$	$1,02 \pm 0,01$
Толстый кишечник	$1,09 \pm 0,05^{* \# \wedge}$	$1,02 \pm 0,01$
	$1,01 \pm 0,01$	$1,01 \pm 0,01$
Тонкий кишечник	$1,08 \pm 0,05^{* \# \wedge}$	$1,01 \pm 0,01$
	$1,01 \pm 0,01$	$1,01 \pm 0,01$
Желудок	$1,08 \pm 0,06^{* \# \wedge}$	$1,01 \pm 0,01$
	$1,01 \pm 0,01$	$1,01 \pm 0,01$
Печень	$1,10 \pm 0,06^{* \# \wedge}$	$1,01 \pm 0,01$
	$1,01 \pm 0,01$	$1,01 \pm 0,01$
Легкие	$1,29 \pm 0,07^{* \# \wedge}$	$1,09 \pm 0,05^{* \#}$
	$1,16 \pm 0,04$	$1,03 \pm 0,03$
Сердце	$1,21 \pm 0,07^{* \# \wedge}$	$1,03 \pm 0,03^{* \#}$
	$1,02 \pm 0,01$	$1,01 \pm 0,01$
Почки	$1,19 \pm 0,06^{* \# \wedge}$	$1,02 \pm 0,02$
	$1,01 \pm 0,01$	$1,01 \pm 0,01$
ДНК нативная	$1,49 \pm 0,08^{* \# \wedge}$	$1,02 \pm 0,02$
	$1,26 \pm 0,07^{* \# \wedge}$	$1,01 \pm 0,01$
ДНК денатурированная	$1,43 \pm 0,08^{* \# \wedge}$	$1,02 \pm 0,02$
	$1,25 \pm 0,07^{* \# \wedge}$	$1,01 \pm 0,01$

Примечание. В 3-й группе (сравнения, среднестатистическая) во всех случаях $1,01 \pm 0,01$.

легкого и ДНК. У детей 2-й группы в острый период заболевания незначительное повышение уровня аутоантител наблюдалось только к антигенам легкого, коллагену и эластину.

Детальное изучение выявленных у больных 1-й группы аутоантител к ДНК показало, что они относятся к изотипу IgM и проявляют более низкую аффинность – ($506,0 \pm 79,1$) $E d_{отн}$, чем антитела, выявляемые у больных системной красной волчанкой (>1000 $E d_{отн}$), которые принадлежат к классу IgG. Низкая аффинность продуцируемых аутоантител позволяет предположить их низкую специфичность и способность к перекрестному реагированию.

У часто болеющих детей 1-й группы в острый период заболевания в сыворотке крови

также регистрируется повышенное содержание ЦИК. Причем повышение содержания ЦИК происходит исключительно за счет увеличения доли крупномолекулярных соединений (см. табл. 2). У детей 2-й и 3-й групп достоверного повышения содержания ЦИК не отмечалось.

Анализ популяций В-лимфоцитов свидетельствует о том, что острый период заболевания у часто болеющих детей с синдромом лимфаденопатии, в отличие от детей 2-й и 3-й групп, сопровождается достоверным повышением содержания общей популяции В-клеток (CD19⁺-клеток) и активированных В-лимфоцитов (CD19⁺-, CD25⁺-клеток), табл. 5. После выздоровления у детей 1-й группы остается

Таблица 5. Содержание В-лимфоцитов в периферической крови детей исследованных групп в остром периоде заболевания (числитель) и после выздоровления (знаменатель) ($M \pm m$)

Показатель	Группы детей			
	1-я (основная)	2-я (сравнения)	3-я (сравнения, среднестатистическая)	контрольная
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	$3,23 \pm 0,33^*$ $2,22 \pm 0,23$	$3,14 \pm 0,32^*$ $2,27 \pm 0,23$	$3,88 \pm 0,39^*$ $2,22 \pm 0,21$	$2,22 \pm 0,21$
CD19 ⁺ -клетки, %	$24,6 \pm 2,2^*$ $21,8 \pm 2,0$	$21,9 \pm 2,0$ $18,8 \pm 1,9$	$21,8 \pm 2,0$ $18,3 \pm 2,1$	$18,3 \pm 1,6$
CD19 ⁺ -, CD 25 ⁺ -клетки, %	$14,5 \pm 1,1^{*\#^{\wedge}}$ $10,9 \pm 0,9^{*\#^{\wedge}}$	$10,6 \pm 0,9^*$ $6,1 \pm 0,6$	$7,7 \pm 0,6^*$ $5,4 \pm 0,5$	$5,4 \pm 0,5$

повышенное содержание активированных В-лимфоцитов (CD19⁺-, CD25⁺-клеток) в крови.

На основании полученных данных можно заключить, что для часто болеющих детей с синдромом лимфаденопатии и без такового характерным является сниженная способность к развитию полноценных общих и местных иммунных реакций. Особенности показателя детей этих групп являются низкое содержание в секретах лизоцима и sIgA, мономерного IgA в сыворотке крови, низкий уровень IgG₂, слабый рост этих факторов при развитии заболевания, низкая аффинность появляющихся в сыворотке антимикробных антител. Кроме того, наблюдается повышенная концентрация в сыворотке крови IgG₄ и IgE как в разгар заболевания, так и после выздоровления. Низкие содержание и активность в секретах и сыворотке крови гуморальных защитных факторов создают условия для персистенции инфекции и рецидивирования заболевания. Повышение уровня IgG₄ и IgE в сыворотке крови свидетельствует о сенсибилизации организма и формировании условий для развития аллергических реакций.

Отличительной иммунологической особенностью часто болеющих детей с лимфаденопатией (1-я группа) является то, что в период развития заболевания у них формируется достоверно большее, чем во 2-й и 3-й группах, количество активированных В-клеток, повышение которого сохраняется и после выздоровления, а также появляются аутоантитела к широкому спектру органоспецифических и органонеспецифических антигенов, антитела к ДНК, проявляющие низкую аффинность и специфичность.

Очевидно, появление полиреактивных аутоантител у часто болеющих детей с лимфаденопатией является результатом поликлональной активации лимфоцитов, о чем свидетельствуют повышенное содержание в крови

активированных В-клеток, широкий спектр продуцируемых антител, их низкая аффинность и специфичность. Появление в сыворотке крови повышенного количества анти-ДНК-аутоантител, по-видимому, связано с расстройствами в лимфоидной ткани нуклеинового обмена, а функцией вырабатываемых аутоантител является сдерживание чрезмерной активации лимфоцитов и их усиленной пролиферации, нормализация нуклеинового обмена и элиминация из организма его вредных продуктов.

Выводы

1. Характерным для местного иммунитета часто болеющих детей с синдромом лимфаденопатии является низкая концентрация секреторных IgA и лизоцима как в период заболевания, так и после выздоровления.

2. Со стороны системного иммунитета у часто болеющих детей с лимфаденопатией отмечается низкое содержание мономерного IgA и IgG₂ в сыворотке крови, наряду со стремительным ростом уровней IgG₄ и IgE в период и после заболевания, свидетельствующим о сенсибилизации организма.

3. Особенности иммунореагирования часто болеющих детей с лимфаденопатией, в отличие от часто болеющих без лимфаденопатии и не относящихся к часто болеющим, являются значительное увеличение доли активированных В-лимфоцитов в период заболевания и после выздоровления, а также усиление продукции низкоаффинных аутоантител к широкому спектру органоспецифических и органонеспецифических антигенов.

Перспективой дальнейшего исследования системного иммунитета детей с синдромом лимфаденопатии, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями, является выявление у них особенностей клеточных иммунных реакций.

Литература

1. Рязанцев С.В., Костюкова С.Б. Содержание иммуноглобулинов в секрете гортани, в слюне и смывах из полости носа у здоровых людей. Журн. вушних, носових і горлових хвороб 1998; 3: 39–40.

2. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунологические исследования в клинике. К.: Здоров'я, 1978: 28–29.
3. Чиркин В.В., Веников Ю.Ю., Кожевников Г.И. Спектрофотометрический метод определения концентрации иммуноглобулинов трех классов. Иммунология 1990; 3: 75–77.
4. Карнищенко А.И. Справочник: Медицинские лабораторные технологии. СПб.: Интермедика, 1999. Т. 2: 290.
5. Фролов В.М., Пинский Л.Л., Пересадин Н.А. Аутоиммунная и иммунокомплексная патология у больных инсулинозависимым сахарным диабетом. Пробл. эндокринологии. 1991; 5: 22–24.
6. Luxton R.W., Tompson E.J. Affinity distributions of antigen-specific IgG in patients with multiple sclerosis and in patients with viral encephalitis. J. Immunol. Meth. 1990; 131: 277–282.
7. Тельнюк Я.И., Сетдикова Н.Х., Карсонова М.М. Особенности иммунной системы больных хроническим рецидивирующим фурункулезом и влияние иммуностимулирующей терапии. Иммунология 2003; 1: 20–23.

СТАН ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ЧАСТО ХВОРІЮЧИХ ДІТЕЙ З СИНДРОМОМ ЛІМФАДЕНОПАТІЇ

М.М. Попов, А.М. Савво, О.А. Романова, Р.С. Усатий

Вивчено реактивність гуморальної ланки імунітету дітей з синдромом лімфаденопатії, що часто хворіють на гострі респіраторні захворювання. Виявлено, що для даної категорії пацієнтів є характерним зниження концентрації та активності гуморальних захисних факторів місцевого та системного імунітету поряд із зростанням рівнів IgG₄ та IgE, що свідчить про сенсibilізацію організму. Відмітними особливостями імунітету часто хворіючих дітей з лімфаденопатіями є посилення утворення активованих В-лімфоцитів як протягом захворювання, так і після одужання, а також низькоафінних аутоантитіл до широкого спектра органоспецифічних і органонеспецифічних антигенів.

Ключові слова: гуморальний імунітет, синдром лімфаденопатії, активовані В-лімфоцити.

STATE OF HUMORAL IMMUNITY AT OFTEN BEING ILL CHILDREN WITH SYNDROME OF LYMPHADENOPATHY

M.M. Popov, A.N. Savvo, E.A. Romanova, R.S. Usatiy

Reactivity of humoral link of immunity of children is studied with the syndrome of lymphadenopathy, often being ill the sharp diseases of respiratory system. It is set that for this category of patients the decline of concentration and activity of humoral protective factors of local and system immunity is characteristic at growth of levels of IgG₄ and IgE, testifying to sensibilization of organism. The distinctive features of immunity of often being ill children with lymphadenopathy it is been strengthening of formation of activated B-cells both in the period of disease and after convalescence, and also low affinity autoantibodies to the row of organspecific and organonspecific antigens.

Keywords: humoral immunity, syndrome of lymphadenopathy, activated B-cells.

Поступила 09.02.09

ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ У ДІТЕЙ З ПРИРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ ДО І ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ

М.О. Гончарь, Г.С. Сенаторова

Харківський національний медичний університет

Наведені дані літератури про етіопатогенез, діагностику й перебіг легеневої гіпертензії у дітей, а також особисті спостереження 53 пацієнтів із вторинною легеневою гіпертензією, обумовленою природженими вадами серця, у тому числі в післяопераційному катанезі.

Ключові слова: природжені вади серця, легенева гіпертензія, діагностика, лікування.

Вторинна легенева гіпертензія у пацієнтів з природженими вадами серця є одним з важких наслідків гемодинамічних розладів, обумовлених наявністю анатомічного дефекту серця або магістральних судин [1–4]. Її діагностують при такому патологічному стані кровотоку в судинах легенів, коли систолічний тиск у стовбурі легеневої артерії перевищує 30 мм рт. ст. або показник середнього тиску в легеневій артерії перевищує 20 мм рт. ст. [5–8]. Висока легенева гіпертензія (ЛГ) розвивається приблизно у 30 % дітей, у яких вади серця не прооперовані своєчасно [2, 9]. Швидкість розвитку ЛГ є індивідуальною і залежить від анатомії вади, важкості гемодинамічних порушень, а також від будови легеневих судин і тривалості збереження в них ембріонально-гіперпластичної тканини. Виділяють три форми ЛГ у пацієнтів з гіперволемією легеневих судин, які виникають послідовно: гіперволемічну, змішану і склеротичну. Досить швидко ЛГ розвивається і прогресує при природжених вадах серця, що супроводжуються значним об'ємом патологічного шунтування в мале коло кровообігу і гемодинамічною передачею системного артеріального тиску в легеневу артерію. Особливо стрімко склерозування легеневих судин відбувається при таких природжених вадах серця, коли гіперволемія малого кола кровообігу сполучається з артеріальною гіпоксемією. Склеротична стадія ЛГ характеризується незворотними змінами в судинах, і коли вона розвинулась, оперативну корекцію вади проводити вже пізно [10]. У таких пацієнтів ЛГ зберігається після хірургічної корекції вади серця та призводить до фатального прогресування правошлуночкової серцевої недостатності. [1, 6, 11]. Єдиним надійним засобом запобігання високої ЛГ є своєчасна хірургічна корекція вади або ендovasкулярне закриття дефекту [2, 8]. Залежно від тяжкості ЛГ,

частіше у пацієнтів зі складними вадами, вирішується питання про паліативну або радикальну корекцію. У частини пацієнтів проблеми, пов'язані з розвитком синдрому ЛГ, можуть мати продовження після хірургічної корекції вади серця. Так, на думку авторів [12], у 18,0 % дітей з високою ЛГ довгостроково зберігаються резидуальні зміни тиску в судинній системі легенів, що вимагає медикаментозної корекції. Якщо резидуальна ЛГ довгостроково зберігається після кардіохірургічного лікування, вона стає сприятливим фоном для приєднання інфекційних захворювань органів дихання і причиною порушення якості життя у прооперованих хворих [2, 12].

Метою дослідження було вдосконалення діагностики ЛГ у дітей раннього віку з природженими вадами серця і вивчення особливостей її перебігу в віддаленому катанезі після хірургічної корекції.

Матеріал і методи. Проведено клініко-анамнестичне і інструментальне дослідження 129 пацієнтам у віці від 1 міс до 3 років з природженими вадами серця зі збагаченням малого кола кровообігу, що включало ЕКГ у 12 відведеннях, рентгенографію органів грудної клітки, доплер-ехоКГ із визначенням середнього тиску в легеневій артерії за методом Kitabatake. Серед обстежених було 72 (55,8 %) хлопчика та 57 (44,2 %) дівчаток, у тому числі 87 (67,4 %) дітей першого року життя і 42 (32,6 %) – від 1 до 3 років. До критеріїв діагностики ЛГ відносили дані анамнезу (повторні бронхіти, пневмонії, недостатнє збільшення в масі у дітей раннього віку); скарги на задишку, періоральний ціаноз при фізичному навантаженні, підвищену стомлюваність; дані об'єктивного огляду у вигляді акценту 2-го тону над легеневою артерією і/або його розщеплення; рентгенологічні ознаки (вибухання дуги і розширення стовбура легеневої артерії, збільшення контура правого шлуночка серця;

зміни судинного малюнка); ЕКГ (посилення біопотенціалів правих відділів серця, ознаки систолічного перевантаження правого шлуночка), також дані ультразвукового обстеження серця. Всім дітям проведена доплер-ехокардіографія із розрахунком середнього тиску в стовбурі легеневої артерії за часом прискорення потоку по Kitabatake, визначена систолічна і діастолічна функція лівого і діастолічна функція правого шлуночка за методом Simpson.

Результати та їх обговорення. У всіх пацієнтів була діагностована природжена вада серця, у тому числі дефект міжпередсердної перегородки (ДМПП) – у 22 (17,1 %), дефект міжшлуночкової перегородки (ДМШП) – у 30 (23,3 %), комбінація септальних дефектів – у 20 (17,1 %), ДМШП у складі комбінованих вад: з коарктацією аорти, відкритою артеріальною протокою – у 25 (19,4 %), повна форма відкритого атріовентрикулярного каналу (АВК) – у 14 (10,9 %), ізольована – у 9 (7,0) %. В анамнезі 50 (38,8 %) хворих на першому році життя отримували медикаментозне лікування з приводу серцевої недостатності (СН), 14 (10,9 %) хворих перенесли тяжкі рецидивуючі пневмонії, у 9 (7,0 %) був рецидивуючий бронхообструктивний синдром. Отже, вже на першому році життя діти з природженими вадами серця, ЛГ хворіли на так звані застудні захворювання – ГРВІ, бронхіти і пневмонії, розвиток яких був пов'язаний з гіперводемичною фазою ЛГ. Гострі бронхолегеневі захворювання іноді рецидивували досить часто, перебігали важко і у частини пацієнтів навіть були причиною відстрочення хірургічної корекції вади. Тобто неможливість проведення кардіохірургічного лікування у зв'язку з тим, що дитина продовжує хворіти пневмоніями, також може стати причиною прогресування ЛГ.

Помірне підвищення середнього тиску в легеневій артерії виявлено у 37 (30,8 %) пацієнтів (1-ша група), висока ЛГ – у 16 (13,3 %) – 2-га група, тиск у стовбурі легеневої артерії в межах нормальних значень був у 67 (55,8 %) пацієнтів. У групі дітей з помірно підвищеним тиском середній тиск в легеневій артерії дорівнював $(42,3 \pm 6,7)$ мм рт. ст., у 16 дітей з високою ЛГ – $(68,7 \pm 9,2)$ мм рт. ст. ($p > 0,005$).

Батьки пред'являли скарги на наявність у дитини кашлю (10,8 і 87,5 % при помірній і високій ЛГ відповідно), задишки при годуванні або фізичному навантаженні (40,5 і 100 %); деформація грудної клітки була виявлена у 10,8 і 18,7 % дітей відповідно. Дефіцит маси тіла – у 16,2 % пацієнтів з помірною і 81,2 % з високою ЛГ; розширення меж серця – у 70,2 і 100 %; тахікардія – у 25,0 і 100 %; органічні серцеві шуми у систолу – у всіх обстежених

обох груп; акцент 2-го тону над легеневою артерією – у 24,3 % дітей з помірною ЛГ і у 87,5 % – з високою ЛГ, збільшення печінки – у 30,1 % дітей з високою ЛГ. Таким чином, виявлені симптоми не були специфічними, клінічна діагностика ЛГ викликала утруднення на першій стадії її формування у дітей раннього віку, особливо при наявності СН. Частіше за все відзначалась погана переносимість фізичних навантажень через розвиток задишки. Клінічні прояви СН ІА-Б ст. були діагностовані у 37 (28,7 %) дітей. Найбільш типовими ЕКГ-критеріями ЛГ були ознаки систолічного перевантаження правого шлуночка, з яких найбільш інформативним вважали позитивні зубці Т в V_2-V_3 при незмінних Т V_5, V_6 , виявлені у 100 % обстежених незалежно від стадії ЛГ, або позитивні зубці Т в V_1-V_3 у дітей з високою ЛГ. Вибухання дуги легеневої артерії визначено при рентгенологічному дослідженні у 75,0 % дітей з високою ЛГ.

При обстеженні методом доплер-ехокардіографії зміна форми потоку в виносному тракті правого шлуночка і легеневій артерії зафіксована у всіх обстежених обох груп, трикуспідальна регургітація – у 72,9 і 100 % обстежених відповідно. Показник середнього тиску в легеневій артерії складав $(42,0 \pm 6,7)$ мм рт. ст. у дітей з помірною ЛГ і $(68,0 \pm 9,2)$ мм рт. ст. – з високою. Дилатація порожнини правого шлуночка виявлена у 89,2 і 100 %, гіпертрофія стінки правого шлуночка – у 40,5 і 87,5 %, порушення руху міжшлуночкової перегородки – у 16,2 і 75,0 % відповідно.

У пацієнтів з природженими вадами серця виявлені різні типи міокардіальної дисфункції лівого (систолічна – 36,4 %, діастолічна – 26,2 %, систоло-діастолічна – 7,8 %) і правого (систолічна – 33,3 %, діастолічна – 53,5 %, систоло-діастолічна – 20,9 %) шлуночків. Діастолічна дисфункція правого шлуночка вірогідно частіше мала місце у хворих з високою ЛГ ($p < 0,05$).

При обстеженні в катамнезі через 3 міс після хірургічної корекції природжених вад серця у тих дітей, що мали помірно підвищення тиску в легеневій артерії в доопераційному періоді ($n=37$, середній тиск в легеневій артерії дорівнював $(42,0 \pm 6,7)$ мм рт. ст.), тиск у стовбурі легеневої артерії нормалізувався у 32 (89,2 %), через 6 міс – у всіх прооперованих. При обстеженні в катамнезі 16 дітей з вихідною високою ЛГ через 3–6 міс після кардіохірургічного лікування встановлено, що середній тиск у легеневій артерії становив $(36,3 \pm 9,3)$ мм рт. ст., через 12 міс – не перевищував 25 мм рт. ст. у 13 (81,2 %), зберігався помірно підвищеним у 3 (18,8 %). Усі діти з виявленою в катамнезі резидуальною ЛГ були прооперовані у віці старше 1 року з приводу ком-

бінованих природжених вад серця, ускладнених СН ІІБ ст. і високою ЛГ. Протягом 12 міс після операції в них відзначалися рецидивуючі обструктивні бронхіти, що мали затяжний перебіг. Одній дитині, прооперованій з приводу комбінованої вади серця (ДМШП, ДМПП), з високою ЛГ, через 3 міс після кардіохірургічного лікування у віці 2 років діагностована бронхіальна астма. Це підтверджує несприятливий вплив резидуальної ЛГ на стан здоров'я прооперованих хворих.

Під нашим спостереженням перебувало 11 дітей у віці від 1,5 до 11 міс після проведення операції звужування легеневої артерії як паліативного етапу лікування природжених вад серця зі 100% -вою ЛГ. У всіх пацієнтів даної групи тиск у легеневій артерії через 3–6 міс після її звужування не перевищував 50 % від системного, градієнт тиску на манжеті легеневої артерії дорівнював ($59,7 \pm 9,5$) мм рт. ст. Нормальне розташування звужувальної манжети у середній частині легеневого стовбура зафіксовано у всіх обстежених. Стан пацієнтів поліпшився, підвищився темп приросту маси тіла, поліпшилась переносимість фізичного навантаження, зменшились прояви СН. У той же час після проведення операції звужування легеневої артерії у пацієнтів були зареєстровані порушення серцевого ритму (у 2 – пароксизмальна тахікардія, у 1 – миготлива

аритмія), діастолічна міокардіальна дисфункція правого шлуночка – у 6, обструктивні бронхіти – у 4.

Висновки

1. Помірна легенева гіпертензія виявлена у 30,8 %, висока – у 13,3 % дітей раннього віку з природженими вадами серця зі збагаченням малого кола кровообігу.

2. Після радикальної хірургічної корекції природжених вад серця у дітей з помірним підвищенням тиску в легеневій артерії відбувається його нормалізація протягом 3 місяців після операції. У пацієнтів з високою легеневою гіпертензією тиск у легеневій артерії нормалізується довше, протягом року (82,2 %), або зберігається підвищеним у віддаленому катамнезі (18,8 %).

3. У хворих з високою легеневою гіпертензією вірогідно частіше розвивається діастолічна дисфункція правого шлуночка ($p < 0,05$).

4. Після операції звужування легеневої артерії тиск у її стовбурі значно знижується, однак у частини пацієнтів можуть розвиватися аритмії серцевої діяльності.

Доцільно продовжити дослідження з метою ранньої діагностики міокардіальної дисфункції у пацієнтів з природженими вадами серця, ускладненими легеневою гіпертензією, і індивідуальної корекції терапії.

Література

1. Белозеров Ю.М., Агаптов Л.И. Первичная легочная гипертензия у детей. Рос. вестник перинатол. и педиатр. 2005; 2: 7–13.
2. Мутафьян О.А. Пороки сердца у детей и подростков. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 556 с.
3. Сенаторова Г.С., Гончарь М.О., Страшок О.И. Міокардіальна дисфункція у дітей з природженими вадами серця: використання патофізіологічних біомаркерів в клінічному веденні пацієнтів. Таврич. мед.-биол. вестник 2009; 2 (46): 41–45.
4. Rich S. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the world symposium-primary pulmonary hypertension. Geneva: World Health Organization, 1998.
5. Волосовец А.П., Абагуров А.Е. Лечение легочной артериальной гипертензии у детей. Таврич. мед.-биол. вестник 2009; 2 (46): 89–93.
6. Зиньковський М.Ф., Гуляя Н.М., Косяків Г.В., Довгань А.М. Легенева артеріальна гіпертензія. К.: Книга плюс, 2005. 96 с.
7. Мошчак П.С., Шеф Г.Г. Легенева гіпертензія. Мистецтво лікування 2003; 3: 12–18.
8. Лазоришинець В.В., Руденко Н.М., Книшів Г.В. Невідкладна допомога при основних патологічних синдромах у немовлят з уродженими вадами серця. К.: УкрНДІСВД, 2001. 79 с.
9. Сенаторова А.С., Гончарь М.А., Страшок А.И. и др. Тактика наблюдения и лечения детей с врожденными пороками сердца. Соврем. педиатрия 2006; 2 (11): 123–125.
10. Педіатричні аспекти ведення дітей з природженими вадами серця. За ред. О.П. Волосовця, Г.С. Сенаторової, М.О. Гончарь. Тернопіль: ТДМУ, 2008: 82–83.
11. Шарыкин А.С. Врожденные пороки сердца: Руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов. М.: Теремок, 2005. 381с.
12. Горбатов Ю.Н., Синельников Ю.С., Курыгина С.В. и др. Эволюция давления в легочной артерии после коррекции врожденных пороков сердца: Матер. V Рос. конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2006: 103.

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА ДО И ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

М.А. Гончарь, Г.С. Сенаторова

Изложены данные литературы об этиопатогенезе, диагностике и течении вторичной легочной гипертензии у детей, а также собственные наблюдения 53 пациентов со вторичной легочной гипертензией, обусловленной врожденными пороками сердца, в том числе в послеоперационном катамнезе.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, легочная гипертензия, диагностика, лечение.

PULMONARY HYPERTENSION AT CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASE BEFORE AND AFTER OF SURGICAL CORRECTION***M.O. Gonchar, G.S. Senatorova***

An article contains modern data about etiopathogenesis and diagnostics of pulmonary hypertension. The personal supervision of secondary pulmonary hypertension in 53 children with congenital heart diseases, including patients after surgical correction, is presented.

Key words: *congenital heart disease, pulmonary hypertension, diagnostics, treatment.*

Поступила 06.04.09

НОРМАЛЬНА ФІЗІОЛОГІЯ

ВПЛИВ ТИПУ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АСИМЕТРІЇ
НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛОКОМОТОРНИХ РЕАКЦІЙ

О.Д. Булинїна

Харківський національний медичний університет

Встановлено залежність між індивідуальними особливостями функціональної асиметрії та показниками стабілометричного і динамометричного тестів, що досліджувались у двох станах: у стані спокою та відразу після дозованого фізичного навантаження. Особи з лівостороннім типом функціональної асиметрії проявляли найбільшу фізичну витривалість, найменшу здатність зберігати рівновагу з закритими очима. Зіставлення асиметрії рук і ніг показало, що найбільш вираженою була асиметрія рук – у 83 % осіб з лівостороннім типом функціональної асиметрії.

Ключові слова: функціональна асиметрія, стабілометрія, динамометрія, адаптація до фізичних навантажень.

Цікавою, однак недостатньо вивченою є проблема, що стосується асиметрії м'язового тону. Відносно походження моторної асиметрії, зокрема м'язового почуття, існують різні теорії і гіпотези. Раніше припускали, що в основі моторної асиметрії лежить анатомічна асиметрія моторних зон кори головного мозку, але зараз дане твердження спростовується [1].

Ряд авторів розглядають моторну асиметрію як властивість, що здобувається в онтогенезі [2, 3]. Моторна асиметрія з'являється і наростає в дитячі роки, досягає максимального розвитку до зрілого віку, а в пізньому віці нівелюється [3–5].

Останнім часом з'явилося багато робіт, автори яких стверджують, що дитину-лівшу не слід переучувати, тому що це може привести до стресу, що впливає на дитячу психіку [6, 7].

Моторна асиметрія є хиткою і може змінюватися в період адаптації [8, 9]. Відомо, що адаптивні здібності організму знаходяться в прямо пропорційній залежності від виразності асиметрії, імовірно, це обумовлює превалювання в популяції правшій (80–89 %) над лівшами (10–20 %). Отже, в ідентичних умовах у правшій і лівшій будуть формуватися різні функціональні системи.

Багато авторів указують на вплив морфофункціональної асиметрії на ефективність навчання [10] і наявність визначеної динаміки морфофункціональної асиметрії в процесі навчання, у тому числі на наявність рухових навичок [11].

Про асиметрію ніг є значно менше даних, ніж про асиметрію рук. У розвитку ніг асиметрія виражена менш виразно, і жодна з нижніх кінцівок не має таких значних переваг, які має права рука. Недивно, що в цьому питанні досі немає повної ясності. Одні дослідники вважають, що у правшій провідною ногою буває ліва, інші – що у осіб з провідною правою рукою провідною ногою теж стає права [12]. У лівшій чіткої переваги будь-якої певної нозі поки віддати не вдалося.

Вивчення особливостей механізмів загальної стійкості до фізичних навантажень в залежності від стану функціональної асиметрії людини має велике значення, тому що робить більш ефективною і цілеспрямованою профілактику дезадаптаційних порушень.

Багато дослідників виявляють значний інтерес до проблеми ліво-праворукості, однак їх дані носять суперечливий, фрагментальний характер. У зв'язку з цим, на наш погляд, необхідно було провести додаткові дослідження.

Метою роботи було вивчення залежності між локомоторними реакціями та типом функціональної асиметрії.

Матеріал і методи. Був обстежений 101 студент ХНМУ, які добровільно дали згоду на участь в експерименті. Осіб з лівостороннім типом функціональної асиметрії (ЛТФА) було 23 (22,7 %), з правостороннім (ПТФА) – 62 (61,4 %), зі змішаним типом функціональної асиметрії (ЗТФА) – 16 (15,9 %). Поділ на групи проводився на основі найбільшої кількості набраних відсотків при відповідях на 10 пи-

тань. Оцінка в кожному стовпчику (3 стовпчики: «завжди правою», «будь-якою», «завжди лівою») складала 10 %.

Фізичну витривалість оцінювали за допомогою велоергометричного тесту з дозуванням навантаження (для чоловіків 400 Вт, для жінок 200 Вт) при постійній швидкості обертання педалей $0,96 \text{ с}^{-1}$, якість і ступінь функціональної асиметрії визначали комплексно: за допомогою опитувань (суб'єктивно) та об'єктивно – шляхом оцінки різниці силової витривалості кистей рук (динамометричний тест) та спроможності зберігати рівновагу, стоячи на одній нозі із закритими очима (стабілометричний тест).

Результати. Аналіз отриманих результатів свідчить про наявність достовірних залежностей між особливостями функціональної асиметрії та досліджуваними показниками.

місце поділяють студенти з ПТФА – 139,0 с та зі ЗТФА – 131,3 с (відміна -5,7 %), що на 30 % гірше, ніж у студентів з ЛТФА.

Аналіз результатів ранжування студентів за ступенем асиметрії та стабілометричним тестом у стані спокою показав, що студенти з ЛТФА мають найбільший показник з середньо вираженим ступенем асиметрії на відміну від студентів з ПТФА та ЗТФА. Сильно виражений ступінь асиметрії, трохи не рівний, мають студенти з ПТФА та з ЛТФА. Слабо виражений ступінь асиметрії мають тільки студенти із ЗТФА (табл. 1).

Встановлено, що під впливом фізичних навантажень студенти з ЛТФА також мають найбільший показник з середньо вираженим ступенем асиметрії. Студенти із ЗТФА мають як найбільш сильно виражений ступінь асиметрії, так і слабо виражений (табл. 1). Слабо

Таблиця 1. Ранжування студентів за ступенем і типом асиметрії у стані спокою та після фізичного навантаження

Ступінь асиметрії	Стабілометричний тест, с				
	ПТФА	ЛТФА		ЗТФА	
		середнє значення	відміна (%)	середнє значення	відміна (%)
<i>Стан спокою</i>					
Сильно виражена	46,7	49,4	+5,8	7,9	-83,1
Середньо виражена	17,1	53	+210	34	+98,8
Слабо виражена	0	0	0	67,7	0
<i>Після фізичного навантаження</i>					
Сильно виражена	44,5	43,0	-3,4	49,3	+10,8
Середньо виражена	25,8	53,9	+108,9	33,8	+31,1
Слабо виражена	0	0	0	22	0

Найбільш виразну асиметрію витривалості продемонстрували студенти з ПТФА: рук – 37,2 %, ніг – 33,0 %; меншу – студенти з ЛТФА: рук – середнє значення 33,9 % (відміна -8,9 %), ніг – 21,5 % (відміна -34,9 %); ще меншу – студенти зі ЗТФА: рук – середнє значення 29,6 % (відміна -20,4 %), ніг – 27,5 % (відміна -16,7 %).

Таку ж закономірність виявлено по результатах стабілометричного тесту, в основі якого лежить ефективність центрального контролю рівноваги і розподілу м'язового тонуусу: студенти з ПТФА зберігали рівновагу у середньому 33 с, студенти із ЗТФА – на 16,7 % гірше, студенти з ЛТФА – на 34,9 % гірше, ніж студенти з ПТФА.

Аналіз результатів велоергометричного тесту свідчить, що саму високу фізичну витривалість мають студенти з ЛТФА: тривалість тесту – 178,8 с (відміна +22,1 %); друге

вираженого ступеня асиметрії у осіб з ПТФА та ЛТФА у стані спокою та відразу після навантаження не спостерігалось.

Встановлено, що ранжування студентів за стабілометричним тестом у стані спокою та відразу після навантаження достовірно позитивно корелює з типом функціональної асиметрії: найбільш сильний зв'язок мають студенти з ЛТФА.

Порівняння асиметрії рук і ніг показало, що серед об'єктивних показників найбільш виразною була асиметрія рук у студентів з ЛТФА та ПТФА (табл. 2). З метою уточнення цей показник перевіряли не тільки у стані спокою, а й відразу після максимального фізичного навантаження. Отримані дані підтвердили викладену закономірність, тобто найбільшу вагу у виявленні індивідуального типу асиметрії має асиметрія рук у осіб з ПТФА та ЛТФА.

Таблиця 2. Порівняльна характеристика об'єктивних показників функціональної асиметрії у стані спокою та після фізичного навантаження

Асиметрія	ПТФА	ЛТФА	ЗТФА
<i>Стан спокою</i>			
Рук			
кількість	48	19	7
%	77	83	44
Ніг			
кількість	31	13	57
%	50	9	56
<i>Після фізичного навантаження</i>			
Рук			
кількість	51	16	8
%	82	70	50
Ніг			
кількість	33	13	10
%	53	57	63

Висновки

1. Особи молодого віку з лівостороннім типом функціональної асиметрії виявляють найбільшу (на 22 %) фізичну витривалість.

Література

1. Баштан С.О. Дослідження рівня розвитку загальної та незначної моторики молодших школярів з різними видами фізичного розвитку. *Фізіол. журн.* 2006; 52, 2: 71–72.
2. Строгонова Т.А., Посікера І.Н., Пушина Н.П. та ін. Латералізація моторних функцій у ранньому онтогенезі людини. *Фізіологія людини* 2003; 29, 1: 48–58.
3. Корпенко І.А., Сонькин В.В. «Биологическая надежность», онтогенез и возрастная динамика мышечной работоспособности. *Физиология человека* 1999; 25, 1: 98.
4. Витязь С.Н. Формирование индивидуального профиля функциональной асимметрии подростков в условиях обучения в гимназии: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Тюмень, 2006. 25 с.
5. Данюков В.Н., Муравьева М.В., Селиванова Т.В. Проявление функциональной асимметрии мозга у школьников. Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии. *Рос. акад. мед. наук, мед.-биол. отделение. Научно-исследовательский институт мозга. Матер. конф. М., 2001: 70–71.*
6. Семенович А.В. Эти невероятные левши. Практическое пособие для психологов и родителей. М.: Генезис, 2005. 250 с.
7. Николаева Е.И. Леворукий ребенок: диагностика, обучение, коррекция. М.: Детство-Прес, 2005. 128 с.
8. Чермит К.Д. Гармоническая пара «симметрия-асимметрия в организме человека как фундаментальная основа адаптации: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Краснодар, 2004. 49 с.
9. Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А. Функциональные асимметрии человека. М.: Медицина, 1994: 231.
10. Кураев Г.А., Соболева И.В., Сорокалетова П.Г. Формирование функциональной межполушарной асимметрии мозга в динамике обучения. *Функциональная межполушарная асимметрия. М.: Научный мир, 2004: 125–162.*
11. Безруких М.М., Любомирский Л.Е. Возрастные особенности организации и регуляции произвольных движений у детей и подростков. *Физиология развития ребенка: теоретические и прикладные аспекты. Образование от А до Я. М., 2000: 239.*
12. Иванова Г.П., Спіридонов Д.В., Саутіна Є.М. Про роль рухової асиметрії нижніх кінцівок у динаміці спортивних дій. *Теорія і практика фізичної культури* 2003; 1: 62–63.

ВЛИЯНИЕ ТИПА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АСИММЕТРИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛОКОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ

О.Д. Бульнича

Установлена зависимость между индивидуальными особенностями функциональной асимметрии и показателями стабилметрического и динамометрического тестов, которые производились в двух состояниях: в состоянии покоя и сразу после дозированной физической нагрузки. Лица с левосторонним типом функциональной асимметрии выявляли наибольшую физическую выносливость, наименьшую способность сохранять равновесие с закрытыми глазами. Сопоставление асимметрии рук

и ног показало, что наиболее выраженной была асимметрия рук – у 83 % лиц с левосторонним типом функциональной асимметрии.

Ключевые слова: функциональная асимметрия, стабилметрия, динамометрия, адаптация к физическим нагрузкам.

INFLUENCE TYPE OF FUNCTIONAL ASYMMETRY ON EFFICIENCY OF LOKOMOTOR REACTIONS

O.D. Bulynina

Dependence between individual features of functional asymmetry and indexes of stabilometric and dynamometric tests which were made in two conditions is established: in the spacehold and at once after the dosed physical loading. Persons with the left-side type of functional asymmetry revealed the greatest physical endurance, the least ability to keep balance blindly and the same law came to light by results dynamometric test. Comparison of asymmetry of hands and feet has shown, that asymmetry of hands was the most expressed: at persons with the left-side type of functional asymmetry this index was 83 %.

Key words: functional asymmetry, stabilometry, dynamometry, adaptation to the physical loadings.

Поступила 26.03.09

НЕВРОЛОГІЯ

ГИПОФИЗАРНО-ПОЛОВАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ
С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ*Р.В. Капустин**Харьковский национальный медицинский университет
Областная клиническая больница, г. Харьков*

Приведены данные о возможном регуляторном воздействии гипофизарно-половой системы на церебральное кровообращение. Сделано предположение, что введение в лечебную схему пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией половых гормонов улучшит результаты оказания терапевтической помощи.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, гипофизарные гормоны, половые гормоны, ультразвуковая доплерография.

Дисциркуляторная энцефалопатия – наиболее распространенное цереброваскулярное заболевание, представляющее собой диффузное страдание мозговой ткани в условиях хронической церебральной гипоксии. Несмотря на значительное количество работ, посвященных вопросам формирования, клиники данной сосудистой патологии головного мозга, некоторые аспекты этой проблемы остаются нераскрытыми. В первую очередь это касается вопроса изучения дисфункции и истощения компенсаторно-приспособительных механизмов регуляции мозгового кровообращения, дисфункции ряда гомеостатических систем, в данном случае гормональной, принимающих активное участие в формировании механизмов компенсации.

В ряде исследований показана важная роль гипофизарных и половых гормонов в работе сердечно-сосудистой системы. Установлено, что число кардиоваскулярных событий у женщин в период постменопаузы по сравнению с пременопаузой увеличилось в 2,6 раза [1, 2].

В исследованиях, проводимых на животных, установлено, что женские половые гормоны проявляли вазодилатирующее, противовоспалительное и антисклеротическое действие, благоприятно влияя на липидный профиль. У обезьян после овариэктомии эстрадиол уменьшал атеросклероз коронарных артерий на 50–72 % [3, 4].

Целью данной работы было изучить состояние гипофизарно-половой системы у больных с дисциркуляторной энцефалопатией и показать возможное влияние выявленных нарушений на мозговую гемодинамику.

Материал и методы. Обследовано 20 человек с дисциркуляторной энцефалопатией II ст., обусловленной атеросклерозом. Из них 10 мужчин и 10 женщин в возрасте 45 лет. Диагноз дисциркуляторная энцефалопатия был установлен на основании тщательного клинико-инструментального обследования согласно классификации хронических нарушений мозгового кровообращения, предложенных А.Э. Радзевичем (1993) и Е.М. Бурцевым (1998) [5, 6]. Диагноз атеросклероз верифицирован согласно классификации, предложенной И.М. Ганджой (1997) [7]. Из исследования были исключены пациенты, страдающие какой-либо половой дисфункцией: заболеванием щитовидной железы, надпочечников, гинекологическими заболеваниями, андрогенной дисфункцией и гипофизарными нарушениями. В группу контроля вошли 10 практически здоровых человек, идентичных по возрасту, полу и социальному положению пациентам исследовательской группы. Всем пациентом была проведена ультразвуковая доплерография интракраниальных сосудов на сонографе ТС 2-64 фирмы ЕМЕ (Великобритания) с датчиками 2 и 4 МГц. При этом измеряли среднюю линейную скорость кровотока в основных сосудистых бассейнах головного мозга. В крови обследованных пациентов определяли концентрации пролактина, прогестерона, эстрадиола и тестостерона методом радиоиммунологического анализа с помощью стандартных наборов РИО. Кровь брали в одни и те же утренние часы (с 9 до 10 часов), натощак, а у женщин определение гормонов проводилось в фолликулярную фазу менструального цикла.

Полученные данные были обработаны методами вариационной статистики с вычислением значения достоверности по Стьюденту–Фишеру и корреляционного анализа по П.В. Терентьеву.

Результаты и их обсуждение. Исследование гипофизарных и половых гормонов в крови больных с дисциркуляторной энцефалопатией, вызванной атеросклерозом, выявило значительные колебания их содержания (таблица)

Так, содержание пролактина у мужчин и у женщин возрастает ($p < 0,05$), а содержание половых гормонов снижается ($p < 0,05$).

Содержание гипофизарных и половых гормонов у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

Показатель	Больные с дисциркуляторной энцефалопатией		Группа контроля	
	муж.	жен.	муж.	жен.
Пролактин, мкг/л	7,2±2,3	35,3±2,5	6,2±4,3	1,7±4,3
Эстрадиол, нмоль/л	0	112,2±32,6	0	238,0±51,8
Прогестерон, нмоль/л	0,7±0,6	0,20±0,07	1,2±0,8	1,8±0,6
Тестостерон, нмоль/л	12,4±2,8	1,4±1,3	34,6±6,8	2,4±1,6

Как известно, регуляцию биосинтеза эстрадиола, прогестерона и тестостерона осуществляют гормоны гипофиза, стимулирующие интерстициальные клетки. При анализе полученных данных можно было предположить, что увеличение концентрации гормонов гипофиза в крови способствует увеличению концентрации половых гормонов. Однако в нашем исследовании выявлена обратная зависимость: увеличение концентрации гипофизарных гормонов привело к снижению андрогенной функции коркового вещества надпочечников и половых желез.

Механизм уменьшения концентрации половых гормонов у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, по-видимому, связан с ослаблением секреции этих гормонов в результате изменения морфофункционального состояния коркового вещества надпочечников и инкреторной части половых желез – гипоксии и склеротических изменений в них.

При проведении доплерографии сосудов головного мозга средняя линейная скорость кровотока снижалась во всех сосудистых бассейнах. При этом средняя скорость кровотока по передним мозговым артериям составляла (46,9±18,6) см/с против (50,3±10,6) см/с в группе контроля, $p < 0,05$; по средним мозго-

вым артериям – 40,9 см/с против 46,5 см/с, $p < 0,05$.

Проведенный математический корреляционный анализ показал, что снижение концентраций половых гормонов коррелировало с показателями снижения средней линейной скорости кровотока в передней и средней мозговых артериях (средний корреляционный коэффициент равен 0,6).

Исходя из того, что половые гормоны обладают вазодилатационной и ангиопротекторной активностью, а также учитывая полученные результаты, можно предположить, что

половые гормоны играют определенную роль в регуляции мозгового кровотока.

Введение в лечебные схемы дисциркуляторной энцефалопатии половых гормонов, возможно, улучшит результаты оказания терапевтической помощи пациентам с данной сосудистой патологией головного мозга.

Наше предположение нашло подтверждение в проводимых рандомизированных клинических исследованиях Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study и Women's Health Initiative, ведущихся с 2000 и 2001 гг., в которых, по предварительным данным, установлено, что эстрогены обладают антиишемической активностью и снижают риск сердечно-сосудистых осложнений.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о важной роли половых и гипофизарных гормонов в регуляции мозговой гемодинамики, изменение концентраций которых влияет на прогрессирование данной сосудистой патологии головного мозга.

В этой ситуации очевидна необходимость введения в схемы терапевтической коррекции дисциркуляторной энцефалопатии рациональной заместительной гормональной терапии.

Литература

1. Агте П.А. Участие моноаминов гипоталамуса в регуляции секреции гонадотропинов. Проблемы эндокринологии. 1984; 1: 36–38.
2. Бурцев Е.М. Дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия. Неврология и психиатрия им. Корсакова 1998; 1: 45–48.

3. *Верулашвили И.В.* Мультисистемная характеристика адаптационных механизмов при острых нарушениях мозгового кровообращения. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Тбилиси, 1995. 43 с.
4. *Ганджа И.М.* Атеросклероз. Врач. дело 1997; 3: 3–7.
5. *Радзевич А.Э., Резников К.М., Куликов Ю.А.* Ишемические поражения головного мозга: классификация, диагностика, лечение. Харьк. мед. журн. 1993; 3: 16–21.
6. *Тувев А.В., Лунегова Н.В.* Некоторые показатели гормонального гомеостаза (гипофиз-гонады) у больных гипертонической болезнью. Рус. мед. журн. 1992; 3: 10–13.
7. *Ouyang P., Erin D. Michas, Richard H. Karas.* Заместительная гормональная терапия и сердечно-сосудистая система: уроки и вопросы, требующие ответов. Практич. ангиология 2006; 4: 44–50.

ГІПОФІЗАРНО-СТАТЕВА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ

Р.В. Капустін

Наведені дані про можливу регуляторну дію гіпофізарно-статевої дисфункції на церебральний кровообіг. Зроблено припущення, що введення у схему лікування пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією статевих гормонів покращить результати надання хворим терапевтичної допомоги.

Ключові слова: *дисциркуляторна енцефалопатія, гіпофізарні гормони, статеві гормони, ультразвукова доплерографія.*

HYPOPHYSIS-SEXUAL DYSFUNCTION AT PATIENTS WITH DYSCIRCULAR ENCEPHALOPATHY

R.V. Kapustin

In work the data about probable regulatory influence of hypophysis-sexual system on cerebral blood circulation are resulted. The assumption which says is stated, that introduction in circuits of therapy dyscirculatory encephalopathy of sexual hormones will improve rendering the therapeutic help to these patients.

Key words: *dyscirculatory encephalopathy, hypophysis hormones, sexual hormones, ultrasonic dopplerographic.*

Поступила 22.06.09

ХІРУРГІЯ

ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ
У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ,
ОСЛОЖНЕННЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

В.В. Бойко, И.В. Белозеров, Т.В. Козлова, В.Г. Грома, А.В. Токарев*

*ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины», г. Харьков
Харьковский национальный медицинский университет

Рассматриваются вопросы инфузионно-трансфузионной терапии 112 больных с острой кровопотерей, явившейся осложнением колоректального рака. Освещаются разработанные схемы инфузионной терапии у больных с массивным кровотечением (геморрагическим шоком) у хирургических больных

Ключевые слова: колоректальный рак, инфузионно-трансфузионная терапия, острая кровопотеря.

Больные с колоректальным раком относятся к группе высокого риска развития осложнений, и их успешное лечение невозможно без проведения рациональной инфузионной терапии [1–6].

При патологии нисходящего отдела толстой и прямой кишки кровотечение может возникать как в дооперационном периоде и являться манифестацией заболевания, так и во время оперативного вмешательства. Своевременная диагностика степени и объема кровопотери, адекватная терапия имеют зачастую решающее значение для благоприятного исхода операции.

В настоящее время возможности инфузионной терапии велики. Достаточное разнообразие инфузионных сред (коллоидные, кристаллоидные растворы, препараты крови) позволяет эффективно восполнять кровопотерю. На современном этапе большинство хирургических клиник оснащены мониторами для контроля сердечной деятельности больного при проведении инфузионной терапии. Мониторинг проводится как в палатах интенсивной терапии, так и в операционной, что создает достаточно высокий уровень безопасности при проведении интенсивной инфузионной терапии. Благодаря этому некоторые, до сих пор остающиеся спорными вопросы инфузионной терапии (в каком объеме и какими растворами) удается решать непосредственно у постели больного [2, 7–9]. Ввиду разнообразия инфузионных сред, подходов к методике проведения инфузионной терапии нами разработаны протоколы (схемы) инфузионной терапии у хирургических больных с массивной кровопотерей (геморрагическим шоком).

В статье рассматриваются вопросы инфузионной терапии больных с кровопотерей, явившейся осложнением такой распространенной хирургической патологии, как колоректальный рак.

Материал и методы. Обследованы пациенты с колоректальным раком, поступившие в Институт общей и неотложной хирургии в течение последних трех лет. Развитие такого осложнения, как кишечное кровотечение, потребовавшее проведения интенсивной инфузионно-трансфузионной терапии, отмечено у 112 пациентов. Все больные с указанным осложнением для проведения предоперационной подготовки были госпитализированы в отделение анестезиологии с палатами интенсивной терапии института.

У пациентов определяли степень кровопотери на основании оценки физического состояния (клинических данных), показатели гемодинамики (артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), изучали данные ЭКГ и пульсоксиметрии, определяли центральное венозное давление (ЦВД), а также уровень гемоглобина, гематокрита и состояние свертывающей системы крови [10].

Инфузию коллоидных растворов проводили в объеме от 500 до 1500 мл в зависимости от исходного объема кровопотери, последующую инфузию гипертонических (в объеме не более 4 мл/кг) и изотонических солевых кристаллоидных растворов выполняли с мониторингом ЭКГ, АД, ЦВД и пульсоксиметрии. Также проводили почасовой контроль темпа диуреза.

Трансфузию свежезамороженной плазмы проводили при лабораторно установленном де-

фиците факторов свертывания крови, обусловленном массивной кровопотерей и разведением вследствие инфузии растворов с целью коррекции циркулирующего объема крови (ОЦК).

Трансфузию эритроцитарной массы проводили при отсутствии признаков продолжающегося интенсивного кишечного кровотечения у пациентов с исходным уровнем гемоглобина ниже 70 г/л, а у пациентов с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы и патологией легких, у которых снижены компенсаторные возможности организма в ответ на кровопотерю, при уровне гемоглобина ниже 100 г/л.

Результаты и их обсуждение. При назначении инфузионной терапии задают два основных ее параметра: объем и состав. Объем инфузии рассчитывается ориентировочно на основании приведенных критериев оценки. Ориентировочно потому, что, во-первых, в настоящее время еще не существует достаточно точного метода оценки ОЦК, за исключением термодилуционного, а во-вторых, указанный параметр (ОЦК), в зависимости от которого строится вся инфузионная терапия, является динамичным, и на его изменение влияют компенсаторная реакция организма в виде перемещения воды из внесосудистого во внутрисосудистый сектор и проводимая терапия, на которую организм реагирует также изменением уровня регуляторных гормонов. По указанным причинам инфузионная терапия в первые сутки лечения рассчитывается ежечасно, после стабилизации состояния пациента – каждые 3 часа под контролем изменения параметров гемодинамики и диуреза в динамике. Инфузионная терапия всегда начинается с быстрой (в течение нескольких минут) инфузии кристаллоидных солевых растворов (например, раствора Рингера, Рингер-лактата) в объеме 500 мл, что позволяет ориентироваться в состоянии компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы. После повторной оценки состояния пациента (она делается клинически и по данным мониторинга ЦВД и пульсоксиметрии) при подтверждении данных в пользу гиповолемического (геморрагического) шока проводят интенсивную инфузионную терапию. У обследуемых нами пациентов с колоректальным раком, осложненным кровотечением, инфузионную терапию после предварительной нагрузки 500 мл солевого кристаллоидного раствора проводили инфузией коллоидных растворов: либо растворами гидроксиптилкрахмала 200/0/5 (Рефортан), 130/0,4 (Волювен, Венофундин), либо растворами модифицированного желатина (Гелофузин). Поскольку Гелофузин не обладает плазмаэкспандерным действием, а только восполняет ОЦК, он никак не влияет на изменение

интерстициального объема жидкости, поэтому в большинстве случаев предпочтение отдавалось ему. При решении вопроса выбора между гидроксиптилкрахмалами (Рефортан, Венофундин) и препаратами желатина (Гелофузин) достаточно легко ориентироваться: если кровотечение у пациента началось непосредственно перед его госпитализацией и продолжается, то могут быть использованы препараты гидроксиптилкрахмала, так как они обладают 100%-ным волемическим эффектом, то есть помимо непосредственного объема введенного препарата ОЦК увеличивается еще в результате привлечения жидкости из интерстициального пространства; если же кровотечение, даже весьма массивное, произошло более чем за 3 часа до госпитализации, а в настоящий момент нет явной манифестации, то предпочтение следует отдать препаратам желатина, так как самостоятельно компенсация кровопотери организмом вследствие перемещения жидкости из интерстициального пространства уже произошла и дополнительно ее перемещать для восполнения ОЦК нецелесообразно, достаточно просто увеличить ОЦК введением инфузионных сред. Именно давностью возникновения кровотечения по отношению к моменту госпитализации пациента в отделение интенсивной терапии объясняется различие гемоконцентрационных и гемодинамических показателей у пациентов с массивной кровопотерей. При массивной, но достаточно давно произошедшей кровопотере будет низким уровень гемоглобина, но показатели гемодинамики могут быть либо компенсированы, либо субкомпенсированы; при массивной кровопотере, произошедшей непосредственно перед госпитализацией, показатели гемодинамики будут декомпенсированы вплоть до шока при достаточно высоком уровне гемоглобина.

При массивной кровопотере развивается гипопроteinемия, во-первых, из-за непосредственной потери белка, во-вторых, из-за компенсации потери водой (разведение) [7–13]. Инфузионная терапия в этом случае направлена на восстановление не только абсолютного значения ОЦК, но и коллоидно-осмотического давления, определяемого содержанием белка, прежде всего альбумина. Однако именно альбумин в качестве препарата для восполнения ОЦК и повышения коллоидно-осмотического давления при шоке нами никогда не использовался. Причин тому много. Согласно данным последних лет, из которых необходимо особо отметить многоцентровое исследование Cochrane Injuries Group Albumine Reviewers (1998), дезавуирована особая роль растворов альбумина и признано нецелесообразным, а то и небезопасным их применение при критических состояниях [14]. Согласно данным

Cohrane, смертність в групі пацієнтів одделений реанімації, получавших растворы альбумина, оказалась достоверно выше, чем в контрольной. Действительно, с целью коррекции ОЦК при гиповолемическом шоке альбумин не может быть использован не только из-за его дороговизны, а в основном из-за того, что при любом шоке повышена проницаемость капилляров сосудистого русла; инфузия раствора альбумина вследствие «просачивания» молекул альбумина через капиллярную стенку и создания высокого давления в интерстициальном пространстве приводит к развитию отека интерстициального пространства, в том числе и некардиогенного отека легких. Указанный эффект «капиллярной утечки» характерен в большей или меньшей степени для всех коллоидных растворов, но альбумин имеет максимальный по сравнению с другими растворами период полувыведения (более 17 суток).

Нами используется инфузия растворов альбумина пациентам с выраженной гипотонией и сопутствующей ей гипоальбуминемией (ниже 25 г/л) в качестве предоперационной подготовки после выведения их из состояния шока и стабилизации показателей гемодинамики. При значительном объеме оперативного вмешательства имеющаяся исходная гипоальбуминемия у пациентов с колоректальным раком будет значительно более тяжелой после операции, что поставит под сомнение эффективность оперативного вмешательства. Поскольку при проведении парентерального и лечебного энтерального питания уровень альбумина восстанавливается достаточно медленно, нами проводилась инфузия альбумина в предоперационном периоде для обеспечения переносимости оперативного вмешательства.

Дальнейшая инфузионная терапия состояла из солевых кристаллоидных растворов, в основном изотонических. Объем инфузии составлял до 2 л/ч в первые 2 часа проведения инфузионной терапии; после достижения положительного эффекта (среднее артериальное давление > 60 мм рт. ст., ЧСС менее 100 в мин, ЦВД > 20 мм вод. ст., напряжение кислорода в смешанной венозной крови более 95 %, темп диуреза > 50 мл/ч) скорость инфузии уменьшали в среднем до 100 – 150 мл/ч.

Одним из наиболее спорных является вопрос о необходимости проведения гемотрансфузии и ее объеме. Под термином «гемотрансфузия» подразумевается трансфузия эритроцитарной массы или взвеси (эритроцитарной массы, разведенной физиологическим раствором). Доказано, что препараты крови являются средой с высокой вероятностью передачи трансмиссивных инфекций, вызывают напряжение иммунитета в связи с введением чужеродных высокомолекулярных белков, тем не

менее гемотрансфузия в некоторых ситуациях является решающим фактором спасения жизни. Несмотря на ведущиеся в течение последних 40 лет разработки искусственных носителей кислорода, до настоящего времени нет препаратов, введение которых могло бы обеспечить адекватный транспорт кислорода в организме. Поэтому необходимость в гемотрансфузии решается индивидуально, на основании состояния транспорта кислорода в организме пациента.

Доставка кислорода к тканям в организме зависит от трех компонентов: состояния сердечного выброса, уровня гемоглобина в крови и состояния дыхательной системы (возможности максимального насыщения кислородом альвеолярной крови). При кровопотере изменяются два из указанных параметров: сердечный выброс и уровень гемоглобина. При отсутствии патологии сердечно-сосудистой системы у пациента компенсация снижения притока крови к сердцу достигается увеличением ЧСС и повышением периферического сосудистого сопротивления. Инфузионная терапия направлена на восстановление притока крови к сердцу в результате нормализации ОЦК, что уменьшает нагрузку на компенсаторные свойства сердечно-сосудистой системы. Состояние дыхательной системы больного – независимый фактор переносимости кровопотери, и повлиять на него невозможно. Дыхание кислородом или смесью воздух + кислород несколько повышает возможности насыщения крови кислородом, но в целом больные с патологией дыхательной системы наиболее чувствительны к кровопотере. Хроническая гипоксия всегда приводит к компенсаторному повышению уровня гемоглобина у пациента именно из-за отсутствия возможности компенсации анемии. Остается третий параметр: концентрация кислорода. В природе заложена возможность сохранения нормального транспорта кислорода при снижении уровня гемоглобина в 4 раза. Действительно, молодые больные без сопутствующей патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем переносят снижение уровня гемоглобина до 40–50 г/л без существенного изменения показателей гемодинамики и сознания. Учитывая возможный риск повторного кровотечения, мы ориентировались на уровень гемоглобина 70 г/л (двукратный запас гемоглобина для обеспечения адекватного транспорта кислорода), трансфузия эритроцитарной массы проводилась при уровне гемоглобина 70 г/л и ниже. У больных с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы, пожилых пациентов уровень гемоглобина поддерживался не ниже 100 г/л из-за сниженных компенсаторных возможностей.

Для более точной ориентации в необходимости гемотрансфузии определяли напряжение кислорода в венозной крови. Полученные нами данные позволяют считать, что при снижении этого показателя ниже 26 мм рт. ст. пациентам показана гемотрансфузия, поскольку потребление кислорода тканями становится ниже допустимого уровня.

Выводы

1. Больным колоректальным раком с осложнением в виде кровотечения необходимо проведение предоперационной инфузионной терапии, направленной на стабилизацию функций жизненно важных органов.

2. Трансфузия эритроцитарной массы проводится только при остановленном кровотечении у пациентов без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии при уровне гемоглобина менее 70 г/л, с сопутствующей патологией – ниже 100 г/л.

Литература

1. Афанасьева А.Н., Евтушенко В.А. Клиническое значение определения альбуминовых показателей у онкологических больных. *Анестезиол. и реаниматол.* 2004; 6: 54 – 74.
2. Воробієв А.І. Сучасні підходи до лікування гострої крововтрати. *Acta Medica Leopoliensia* 2001; 7 (suppl): 59–65.
3. Горобец Е.С. Современные тенденции в послеоперационной инфузионной терапии. *Consilium medicum* 2001; 4, 6: 312–319.
4. Donald S.G., Foster A.H. Endocrine and Metabolic Responses to Injury. *Principles of Surgery*. Ed. I. Seymour Schwartz. 6th ed. Philadelphia, 1994: 3–61.
5. Graham C.A., Parke T.R.J. Critical care in the emergency department: shock and circulatory support. *Emerg. Med. J.* 2005; 22: 17–21.
6. Shires G.T., Lowry S.F. Fluid, Electrolyte, and Nutritional Management of the Surgical Patient. *Principles of Surgery*. Ed. I. Seymour Schwartz. 6th ed. Philadelphia, 1994: 62 – 96.
7. Голуб И.Е., Кузнецов С.М., Нетесин Е.Н. Диагностика и оценка степени тяжести больных с кровотечениями. *Вестник интенсивн. терапии* 2003; 4: 12–16.
8. Goldwasser P., Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. *J. Clin. Epidemiology* 1997; 50: 693–703.
9. Shierhout G., Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solution in critically ill patients: a systematic review of randomized trials. *Brit. Med. J.* 1998; 316: 961–964.
10. Ложкин А.В. Методы оценки объема и степени кровопотери. *Вестник службы крови России* 2004; 4: 39–48.
11. Донец Н.П., Козлова Т.В. Некоторые особенности лечения больных с тяжелыми желудочно-кишечными кровотечениями, осложненными энцефалопатией. *Харк. хірург. шк.* 2003; 1: 38–41.
12. Козлова Т.В., Хижняк А.А. Выбор инфузионной терапии у больных с кровотечениями. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія* 2003; 2(д): 49-51
13. Boldt J., Muller M., Mentges D. et al. Volume therapy in the critically ill: is there a difference? *Intensive Care Med.* 1998; 24: 28 – 36.
14. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers: Human albumin administration in critically ill patients, a systematic review of randomized controlled trials. *Brit. Med J.* 1998; 317: 235-240.

ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ У ХВОРИХ НА КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК, ШО УСКЛАДНЕНИЙ КРОВОТЕЧЕЮ

В.В. Бойко, І.В. Белозьоров, Т.В. Козлова, В. Г.Грома, А.В. Токарев

Розглядаються питання інфузійно-трансфузійної терапії 112 хворих з гострою крововтратою, що є ускладненням колоректального раку. Висвітлюються розроблені схеми інфузійної терапії у хворих з масивною крововтратою (геморагічним шоком) у хірургічних хворих.

Ключові слова: колоректальний рак, інфузійно-трансфузійна терапія, гостра крововтрата.

INFUSION THERAPY IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER COMPLICATED WITH HEMORRHAGE

V.V. Boyko, I.V. Belozorov, T.V. Kozlova, V.G. Groma, A.V. Tokarev

This article distinguishes the questions about infusion-transfusional therapy at 112 patients with acute hemorrhage that was caused by complication of colorectal cancer. The suggested schemes of infusion therapy in patients with massive hemorrhage (hemorrhagic shock) in surgical patients are being.

Key words: colorectal cancer, infusion-transfusional therapy, acute hemorrhage.

Поступила 05.06.09

УРОЛОГІЯ

ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ
ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ
ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА*В.Н. Лесовой, И.А. Туренко, А.Н. Дубинина**Харьковский национальный медицинский университет**Харьковский областной клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала*

Статья посвящена вопросу оптимизации лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей с помощью эндоскопической коррекции, которая выполнялась с использованием цистоскопа фирмы «Storz» путем подслизистой периуретеральной имплантации гидрофильного геля. В отдаленные сроки после эндоскопического лечения суммарной положительной эффективности первичного и повторного вмешательства с использованием предложенной нами методики удалось достичь в 95 % случаев.

Ключевые слова: *пузырно-мочеточниковый рефлюкс, эндоскопическое лечение, периуретеральная имплантация, дети.*

Одним из наиболее часто встречающихся заболеваний нижних мочевых путей у детей является пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР). ПМР – термин, отражающий патогенетический процесс ретроградного заброса мочи из мочевого пузыря в верхние мочевые пути вследствие нарушения клапанного механизма везико-уретерального сегмента [1, 2]

К основным причинам, вызывающим нарушение функции везико-уретерального сегмента, относят различные аномалии развития нижнего отдела мочеточника: короткий интрамуральный отдел, пороки развития инфравезикальной области и мышечной стенки мочеточника, а также воспалительные заболевания нижних мочевых путей, нейрогенные нарушения функции мочевого пузыря [3]. При этом обратный ток мочи ведет к повышению внутримочеточникового и внутриволюминального давления, угнетению сократительной активности мочеточника и лоханки, лоханочно-почечному рефлюксу [4]. ПМР в 25–40 % случаев является причиной возникновения и рецидивирующего течения пиелонефрита, что в дальнейшем в 60–70 % случаев может приводить к нарушению структуры и функции почек, развитию рефлюкс-нефропатии с наличием локальных или генерализованных рубцов в паренхиме почки, развитию хронической почечной недостаточности (23 %) и артериальной гипертензии (10–20 %) [1, 3].

Особенно тяжело протекает пиелонефрит на фоне ПМР у новорожденных и детей груд-

ного возраста, зачастую сопровождаясь нарушением функции желудка, фебрильной лихорадкой, явлениями «менингизма». У детей же старшего возраста наблюдается стойкая пиурия [5].

До последнего времени в лечении ПМР не существовало альтернативы открытому хирургическому вмешательству. Несмотря на разработку большого числа оперативных методик, все они не исключают риск рецидива заболевания и, кроме того, обладают рядом существенных недостатков – при их использовании возможны травматичность, длительный реабилитационный период, переменные осложнения [6].

Кардинальный прогресс в лечении ПМР у детей был достигнут благодаря внедрению субтригональной эндоскопической коррекции, предложенной Е. Matoushek (1981). При этом в качестве фиксирующих веществ, вводимых под устье мочеточника, на разных этапах развития технологии использовали такие вещества, как тефлоновая паста, силикон, препараты гиалуроновой кислоты. Большинство из них оказались опасными в применении из-за возможного возникновения различных осложнений: сосудистой миграции препарата, стеноза мочеточника в месте введения, иммунных реакций [4, 7].

В настоящее время «золотым стандартом» среди имплантационного материала, применяемого при эндоскопическом лечении ПМР, является группа полимерных гидрогелей, ко-

торые по своим характеристикам практически инертны по отношению к тканям человека, что обуславливает низкий риск возникновения побочных эффектов и развития иммунных реакций. Преимуществами данного метода являются малая инвазивность, короткий реабилитационный период и высокая эффективность, достигающая, по данным разных авторов, 95 %, при этом до 85 % больных избавляются от ПМР после однократного вмешательства [8, 9].

Вместе с тем до настоящего времени отсутствуют универсальные критерии и объективный методический алгоритм, позволяющий четко сориентировать хирурга к выбору того или иного способа коррекции ПМР, наиболее предпочтительного из множества аналогов, для каждого конкретного индивидуума, что обуславливает актуальность дальнейшего изучения указанной проблемы.

Материал и методы. С момента внедрения в практику детского отделения Харьковского областного клинического центра урологии и нефрологии технологии эндоскопической коррекции ПМР (2006 г.) подобная операция выполнена 46 детям в возрасте от 1,5 до 17 лет (от 1 до 2 лет – 31 пациент, от 2 до 5 лет – 12, от 5 до 17 – 3 пациента), из них 28 пациентов страдали односторонним ПМР I–IV ст., 15 – двухсторонним ПМР I–III ст., 3 пациента, имеющих врожденную аномалию развития верхних мочевых путей, – удвоение почки.

Суть метода заключалась в восстановлении нарушенной антирефлюксной функции мочеточника путем введения под его устье жидкого инертного полимера – гидрогеля «Нубиплант» [10, 11]. Операцию осуществляли с помощью цистоскопа «Storz» (диам. Ch 11–13), Германия, и специальной иглы-катетера (рис. 1).

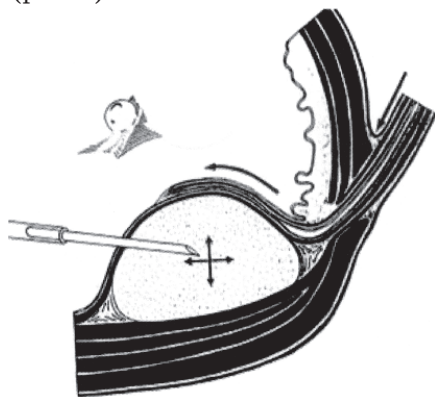


Рис. 1. Техника введения геля под устье мочеточника

Полимер вводили в объеме 1,5–2,0 мл, на расстоянии 4–5 мм ниже устья мочеточника, в бессосудистой зоне, на 5, 6 или 7-м эндоскопических часах, до его полного смыкания.

При этом верхняя стенка образовавшегося подслизистого бугорка, служащего жесткой опорой для мочеточника, плотно прилегая к нижней, обеспечивает клапанную антирефлюксную функцию пузырно-уретрального сегмента. Дренаживание мочевого пузыря осуществляли уретральным катетером Foley в течение 24 часов. В 1-е–2-е сутки после манипуляции проводили контрольное УЗИ почек и мочевого пузыря (рис. 2). Выписку больных осуществляли на 2-е–3-и сутки. Контрольную цистографию выполняли спустя 6 месяцев [12, 13].

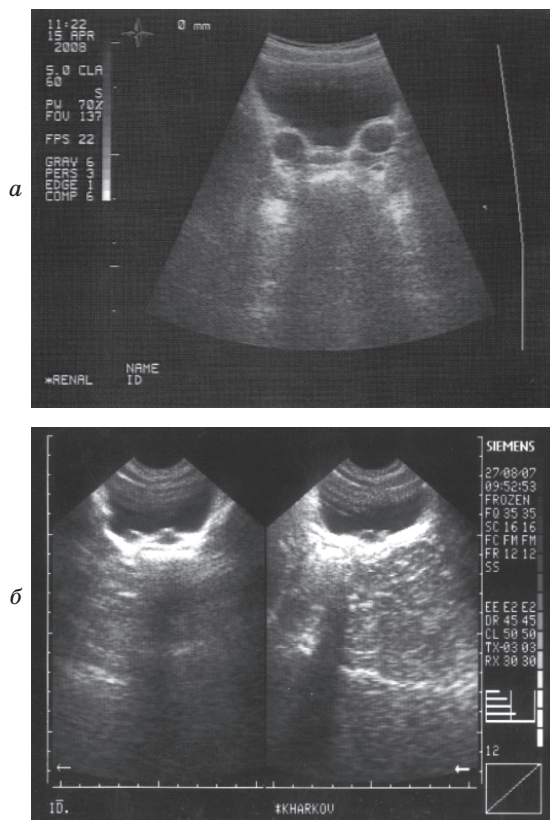


Рис. 2. УЗИ мочевого пузыря на 2-е сутки после двухсторонней коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса. «Валик» в проекции левого и правого устьев мочеточника (а) и после коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса справа (б)

Результаты. С целью оценки отдаленных результатов эндоскопического лечения спустя 6 месяцев была обследована контрольная группа пациентов, состоящая из 40 человек. У 34 человек (85 %) отмечено полное выздоровление после однократного эндоскопического введения геля. Из них 24 пациента с односторонним ПМР I–IV ст. (рис. 3), 9 – с двухсторонним ПМР I–III ст. (рис. 4) и один – с аномалией развития мочевыделительной системы (удвоение почки).

Лишь 10 % больных потребовалось повторное проведение эндоскопической коррек-

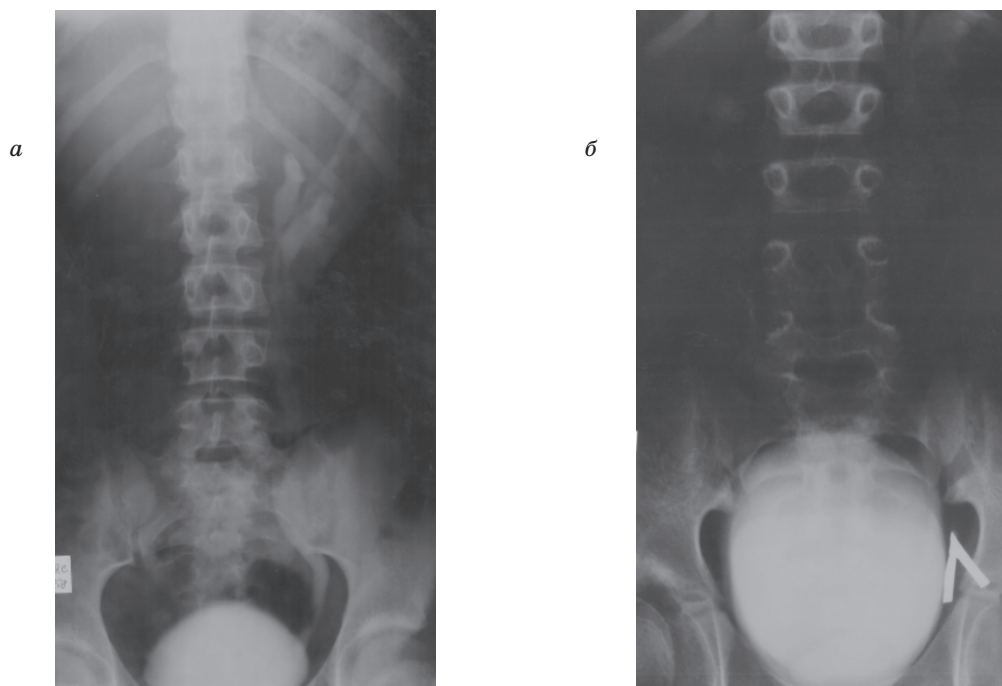


Рис. 3. Цистограмма больной М., 5 лет. ПМР IV ст. (а), контрольная цистограмма через 6 мес после эндоскопической коррекции ПМР (б)

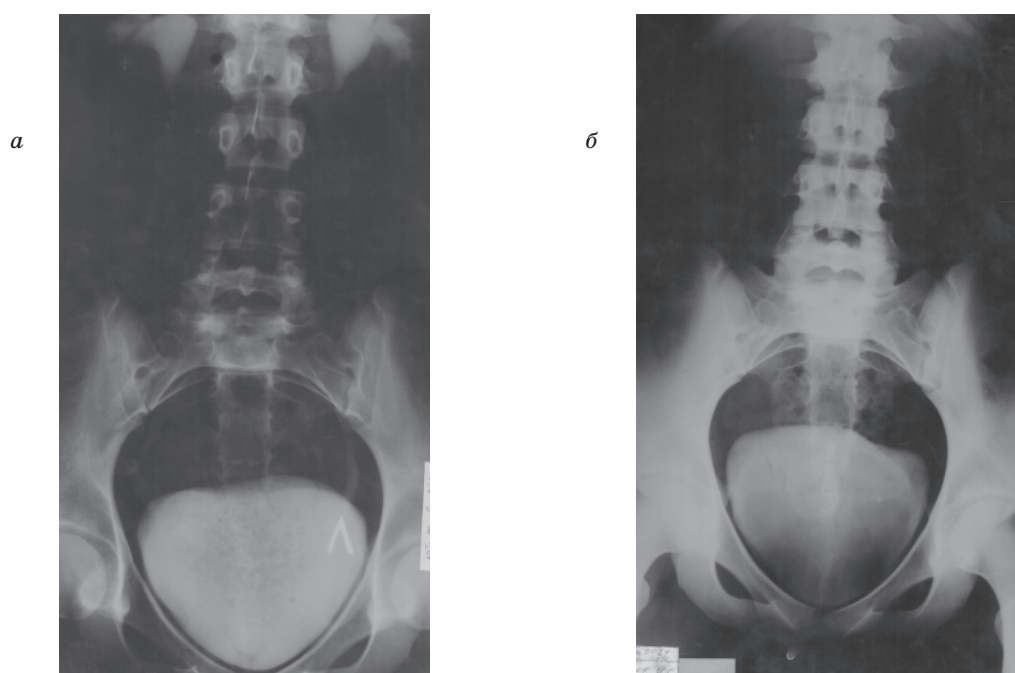


Рис. 4. Цистограмма больного Н., 17 лет. Двухсторонний ПМР III ст. (а), контрольная цистограмма через 6 мес после эндоскопической коррекции ПМР (б)

ции ПМР для достижения стойкого положительного результата. В 95 % случаев отмечено полное клиническое выздоровление. Персистирование рефлюкса после повторного эндоскопического лечения зафиксировано у 5 % больных (2 пациента).

Отдельного внимания заслуживают результаты лечения больных, страдающих ПМР IV ст. Наличие подобного диагноза в недавнем прошлом являлось прямым показанием к открытой хирургической операции, не являющейся панацеей. После лечения группы боль-

них, среди которых было четыре пациента с ПМР IV ст., отмечено выздоровление у одного пациента после однократной коррекции; у двух – после повторного проведения эндоскопического лечения, что позволяет предположить эффективность методики даже при тяжелых патологических изменениях мочевыделительной системы. Этот факт является обнадеживающим, но требует дальнейшего углубленного изучения.

Выводы

Высокий удельный вес рефлюксов в структуре урологической патологии, недостатки открытых антирефлюксных операций позволя-

ют рассматривать использование эндоскопической технологии в качестве относительно безопасного метода выбора, способного существенно улучшить результаты лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса и качество жизни больных.

Внедрение в практику детского отделения областного клинического центра урологии и нефрологии способа эндоскопической коррекции продемонстрировало высокую эффективность лечебной технологии в восстановлении везико-уретерального сегмента и ликвидации пузырно-мочеточникового рефлюкса, что объективно снизило потребность в открытых оперативных пособиях.

Литература

1. Лопаткин Н.А. Урология. Национальное руководство. М., 2009: 261–271.
2. Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс. М., 1990: 208.
3. Соловьев А.Е. Применение эндоскопического метода в лечении пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей с использованием полиакриламидного геля «Интерфалл». Этюды детской урологии. Запорожье, 2001: 68.
4. Неменова А.А., Чепуров А.К. Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса инъецированием тefлоновой пасты. Урол. и нефрол. 1993; 2: 7–10.
5. Kumar R., Puri P. Endoscopic correction of vesico-ureteral reflux in failed reimplanted ureter. Eur. Urol. 1998; 33 (1): 98–100.
6. Байбиков Р.С., Ахунзянов А.А., Тахаутдинов Ш.К. Эндокотлагенопластика устья мочеточника при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей: Матер. I Всерос. конгресса урологов, 16–19 октября 2002 г. М., 2002: 388–389.
7. Herz D., Hafez A., Bagli D. et al. Efficacy of endoscopic subureteral polydimethylsiloxane injection for treatment of vesico-ureteral reflux in children: a north american clinical report. J. Urol. 2001; 166 (5): 1880–86.
8. Dodat H. Endoscopic treatment of vesico-renal reflux in children. Arch. Pediatr. 1994; 1 (1): 93–100.
9. Осипов И.Б., Лебедев Д.А., Соснин Е.В., Осипов А.И. Результаты эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей: Матер. X Рос. съезда урологов. М., 2002: 763.
10. Lackgren G., Wahlin N., Stenberg A. Endoscopic treatment of children with vesico-ureteric reflux. Acta Paediatr. Suppl. 1999; 88 (431): 62–71.
11. Trsinar B., Cotic D., Oblak C. Possible causes of unsuccessful endoscopic collagen treatment of vesicoureteric reflux in children. Eur. Urol. 1999; 36 (6): 635–639.
12. Островский Н.В., Долгов Б.В., Жарков Д.А. и др. Коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей субуретеральной инъекцией полиакриламидного геля «Формакирил». Анналы хирургии 2000; 6: 68–72.
13. Джавадзаде М.Д., Гусейнов Э.Я. Сравнительная характеристика антирефлюксных операций, причины рецидивирования пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. Урол. и нефрол. 1998; 6: 16–19.

ОЦІНКА ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЕНДОСКОПІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ МІХУРОВО-СЕЧОВІДНОГО РЕФЛЮКСА В.М. Лісовий, І.А. Туренко, Г.М. Дубініна

Стаття присвячена питанню оптимізації лікування міхурово-сечовідного рефлюкса у дітей за допомогою ендоскопічної корекції, що проводилась з використанням цистоскопа фірми «Storz» шляхом підслизової періуретеральної імплантації гідрофільного гелю. У віддалені терміни після ендоскопічного лікування сумарної позитивної ефективності первинного і повторного втручання з використанням запропонованої нами методики вдалося досягти в 95 % випадків.

Ключові слова: міхурово-сечовідний рефлюкс, ендоскопічне лікування, періуретеральна імплантація, діти.

VALUATION OF RESULTS IN DISTANT TERMS AFTER ENDOSCOPIC TREATMENT OF VESICoureteral REFLUX

V.N. Lisovoj, I.A. Turenko, A.N. Dubinina

The article concerns the problems of optimization treatment of vesicoureteral reflex in children. With the help of endoscopic treatment, that was performed using endourological system of «Storz» company by means of submucous periurethral implantation of hydrophilic gel. In distant terms after endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using proposed method we reached summary positive effectiveness of first and second operations in 95 % cases.

Key words: vesicoureteral reflux, endoscopic treatment, periurethral implantation, children.

Поступила 26.03.09

ЛАРИНГОЛОГІЯ

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЛОТОЧНОГО ЭПИТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГИПЕРТРОФИЧЕСКИМ ФАРИНГИТОМ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ДИНАМИКЕ

*Ю.М. Калашник**Харьковский национальный медицинский университет*

Приведены результаты изучения функционального состояния организма 50 больных с хроническим гипертрофическим фарингитом (ХГФ) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) в динамике в зависимости от методов лечебного воздействия. Дана сравнительная характеристика цитобиофизического состояния глоточного эпителия. Установлена динамическая зависимость величины заряда ядра от методов проведенной терапии. Выявлено, что до лечения имеют место значительные нарушения электроотрицательности ядер. Достигнуто восстановление электроотрицательности ядер глоточного эпителия клеток при комплексном лечении ХГФ с учетом ГЭРБ.

Ключевые слова: цитобиофизический показатель электроотрицательности ядер, хронический гипертрофический фарингит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональное состояние организма.

Одной из важных проблем практической оториноларингологии является диагностика и лечение хронических заболеваний глотки.

За последние 15–20 лет среди нозологических форм ЛОР-заболеваний заметно увеличилась заболеваемость хроническими болезнями глотки: с 11,9 до 25–26 % [1].

Глотка расположена в непосредственной близости с дыхательным и пищеварительным трактами, что способствует воздействию на нее многочисленных повреждающих факторов [2]. Одним из них является заболевание желудочно-кишечного тракта. Поэтому очень важно изучить патогенетическую роль гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в развитии хронических фарингитов [3–5]. Такие исследования проводятся в последние два десятилетия. И несмотря на достигнутые успехи, повышению эффективности диагностических критериев болезней глотки по-прежнему уделяется самое пристальное внимание. В этой связи изучение показателей резерва биоэнергетических характеристик и, в частности, электрокинетических свойств ядер клетки является актуальной задачей для определения патологических состояний и их динамики в ходе лечения [6].

Клетки слизистой оболочки ротоглоточной зоны являются удобным объектом для

оценки функционального состояния организма [7–9]. Это стало возможным при исследовании буккальных эпителиоцитов, которые, как и все эпителиальные клетки слизистых оболочек, принимают активное участие в системе гуморально-клеточного гомеостаза [10].

Исследованиями В.Г. Шахбазова [11–13] установлено, что электрический заряд ядер имеет важное значение в реакции клетки и всего организма на действие разных факторов, как экзогенных, так и эндогенных. Величина заряда коррелирует с уровнем функциональной активности клетки и организма. Установлена тесная прямая зависимость электрокинетических свойств ядер от возраста человека. С возрастом этот показатель постепенно снижается [14].

Известно, что в норме буккальный эпителий не отличается от других видов эпителиальных тканей по электрокинетическим свойствам ядер – от эпителия слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, эпителия матки и др. [15, 16].

Целью данного исследования явилось изучение эффективности лечения больных с хроническим гипертрофическим фарингитом на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни по показателю электрокинетической активности клеточного ядра эпителия глотки.

Материал и методы. Показатель электроотрицательности ядер (ЭОЯ %) клеток определяли с помощью внутриклеточного электрофореза. Забор клеточных фракций осуществляли путем соскоба эпителия глотки с добавлением 0,5 мкл буферного раствора (2,89 мм CaCl₂ на 3,30 мл фосфатного буфера, pH-7,0) без окрашивания нативного материала [14]. Затем материал помещали в электрофоретическую камеру, подключенную к прибору для микроэлектрофореза. Режим I=(0,1±0,01) мА достигался при напряжении электрического поля 15–20 В. Исследование проводили под микроскопом при увеличении 400.

Было обследовано 50 пациентов с хроническим гипертрофическим фарингитом (ХГФ) на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Обследование и лечение проводились в период обострения заболевания, амбулаторно, на протяжении 1–2 месяцев. Контрольную группу составили 24 здоровых человека.

Больные были разделены на две группы в зависимости от проводимых лечебных мероприятий. Пациентам I группы (23 чел.) проводили одновременное лечение как гастроэнтерологической патологии, так и локального фарингеального очага поражения. Лечение хронического гипертрофического фарингита заключалось в проведении криодеструкции гранулезных образований задней стенки глотки криоаппаратом КМ-22 в течение 5–6 сеансов через день с экспозицией 50–60 с. Больные также получали ингаляционный антибиотик – биопарокс на область задней стенки глотки по 4 ингаляции 4 раза в день на протяжении 8–10 дней. В терапевтическое лечение ГЭРБ входило использование блокатора желудочной секреции – пультет по 40 мг 2 раза в сутки перед едой длительностью 2–4 недели с одновременным назначением прокинетики мотилиума по 10 мг 3–4 раза в день за 30 мин до еды на протяжении 10–12 дней. Пациентам II группы (27 чел.) проводили только местное лечение хронического патологического процесса в глотке по описанной схеме.

В связи с возрастной градацией исследуемого показателя ЭОЯ % обследуемые лица также были разделены на две возрастные подгруппы: 1-я – больные в возрасте от 19 до 40 лет и 2-я – от 41 до 60 лет.

Таблица 1. Электроотрицательность ядер глоточного эпителия у обследуемых в период обострения до лечения, (M±m) %

Возрастная подгруппа	Возраст, лет	Контрольная группа (n=24)	ХГФ + ГЭРБ	
			I группа (n=23)	II группа (n=27)
1-я	19–40	64,2±1,9	47,2±2,3	47,3±2,9
2-я	41–60	40,7±1,3	22,2±2,2	19,7±2,1

Примечание. p≤0,01 по отношению к группе контроля.

Показатель ЭОЯ % определяли до лечения и по завершении репаративных явлений через месяц после лечения. Полученные данные статистически обработали с применением непараметрических критериев Вилкоксона–Манна–Уитни и метода углового преобразования по Фишеру. Достоверным считали различие при уровне значимости p≤0,05, p≤0,02 и p≤0,01.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что до лечения в период обострения показатель ЭОЯ % глоточного эпителия у больных с ХГФ и ГЭРБ как I, так и II группы в возрастной категории 19–40 лет был практически одинаков, но снижен по сравнению с контрольной группой (p<0,01), табл. 1. В то же время в возрастной категории 41–60 лет отмечалось выраженное нарушение уровня электрокинетической активности клетки для этих групп в пределах (22,2±2,2) % (p<0,01) и (19,7±2,1) % (p<0,01) соответственно, что достоверно отличалось от уровня ЭОЯ % в норме.

После проведенного курса лечения во всех группах происходит повышение уровня ЭОЯ %, что свидетельствует о достаточной эффективности проводимого лечения. Однако наиболее значимое повышение уровня ЭОЯ в динамике происходит у больных I группы 1-й возрастной подгруппы, достигая границы нормальных показателей (62,4±2,5) % против (64,2±1,9) %. У пациентов этой же группы 2-й возрастной подгруппы отмечается тенденция к нормализации показателей глоточного эпителия до (33,5±2,8) % против (40,7±1,3) % с достоверным отличием от нормы (p<0,02).

В свою очередь, после проведенного лечения у больных II группы отмечается незначительное улучшение уровня ЭОЯ. Так, наиболее значимое восстановление активности достигнуто в 1-й возрастной подгруппе, где показатель глоточного эпителия составлял (56,1±2,2) %, при этом достоверно отличаясь от нормы (p<0,02), табл. 2. У больных этой группы 2-й возрастной подгруппы динамика восстановления цитокинетической активности была снижена и составляла (25,8±2,9) % (p<0,01).

Таким образом, изменение энергетического состояния организма, вызванное хроническим гипертрофическим фарингитом и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, вполне определенно меняет биоэлектрические свойства клеточных ядер.

Таблиця 2. Електроотрицательность ядер глоточного эпителия у обследуемых до и после лечения, ($M \pm m$) %

Возрастная подгруппа	Возраст, лет	Контрольная группа (n=24)	ХГФ+ГЭРБ			
			I группа (n=23)		II группа (n=27)	
			до	после	до	после
1-я	19–40	64,2±1,9	47,2±2,3*	62,4±2,5	47,3±2,9*	56,1±2,2 [#]
2-я	41–60	40,7±1,3	22,2±2,2*	33,5±2,8 [#]	19,7±2,1*	25,8±2,9*

Примечание. * $p \leq 0,01$; [#] $p \leq 0,02$ по отношению к группе контроля.

Проведенные исследования показали, что наибольшее снижение числа электроотрицательных ядер происходит во 2-й возрастной подгруппе (41–60 лет). У пациентов данной подгруппы снижена функциональная активность эпителиальных клеток глотки.

Полученные данные указывают на целесообразность дополнительного включения у больных I группы гастроэнтерологической терапии и дают возможность утверждать, что ЭОЯ % может служить критерием эффективности лечения.

Выводы

1. Хронический гипертрофический фарингит на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни сопровождается значимым снижением уровня электроотрицательности ядер.

2. Комплексная терапия хронического гипертрофического фарингита и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в I группе больных приводит к нормализации уровня электроотрицательности ядер.

3. Высокая эффективность лечения отмечается у пациентов 1-й возрастной подгруппы (19–40 лет). Тенденция к менее выраженному восстановлению уровня электроотрицательности ядер происходит во 2-й возрастной подгруппе (41–60 лет).

4. Применение методов лечения больных с хроническим гипертрофическим фарингитом на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с учетом патогенетических звеньев хронического воспаления глотки оказывает нормализующее влияние на уровень электроотрицательности ядер.

Литература

1. Тулебаев Р.К., Кудасов Т.Р. Диагностика, профилактика и лечение синуситов в амбулаторных условиях. СПб., 2007. 215 с.
2. Морозова С.В. Роль симптоматической терапии в лечении больных с функциональными нарушениями слизистой оболочки глотки. Рус. мед. журн. 2007; 15, 18: 34–41.
3. Бабак О.Я., Фадеев Г.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. К.: Интерфарма, 2000: 175 с.
4. Кіцера О.О., Сай Р.В., Артюшенко М.Є. Гастроэзофагальна рефлексна хвороба як одна з причин хронічного фарингіту. Журн. вушних, носових і горлових хвороб 2003; 6: 75–76.
5. Phipps C.D., Wood W.E., Gibson W.S., Cochran W.J. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children a prospective analysis. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2000; 7: 831–836.
6. Бородай Н.В. Цитогенетичні пухлиноасоційовані зміни букального епітелію при доброякісних процесах та раках молочної та щитовидної залоз: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. К., 2000. 37 с.
7. Колупаева Т.В., Шахбазов В.Г. Изменения электрического потенциала клеточного ядра в онтогенезе человека. Биохимия и физиология возрастного развития организма К.: Наук. думка, 1992: 282–285.
8. Алещенко А.В., Алчинова И.Б., Дмитриева О.С. и др. Использование цитогенетического метода исследования буккального эпителия и метода лазерной корреляционной спектроскопии для мониторинга нарушений в организме детей. Цитология 2006; 48, 2: 26–30.
9. Titenko-Holland N., Jacob R. A., Shang N. et al. Micronuclei in lymphocytes and exfoliated buccal cells of postmenopausal women with dietary changes in folate. Mutation Research 1998; 417: 101–114.
10. Пат. 8271 А Украина. Способ оценки состояния больных с ишемическим инсультом головного мозга. И.А. Григорова, В.И. Жуков, Т.В. Колупаева, В.Г. Шахбазов. 1996. Бюл. № 1.
11. Шахбазов В.Г., Лобынцева Г.С. Биоэлектрические свойства ядра и ядрышка в клетках растений в связи с генотипом, физиологическим состоянием и действием высокой температуры. Биофизика 1971; 16, 3: 457–461.
12. Пат. 17507А Украина. Спосіб прогнозування перебігу інфаркту міокарда. В.Г. Шахбазов, Л.Т. Мала, Т.В. Колупаєва 1997. Бюл. № 5.
13. Шахбазов В.Г. Экологическая и биофизическая генетика. Изб. тр. Под ред. В.Ф. Чешко. Харьков: Штрих, 2001, 436 с.
14. А.с. 1169614. СССР Способ определения биологического возраста человека. В.Г. Шахбазов, Т.В. Колупаева, А.Л. Набоков 1985. Бюл. № 28.
15. Саарян В.В., Шахбазов В.Г., Колупаева Т.В. и др. А.с. 1789926. РФ. Способ определения состояния слизистой оболочки гастродуоденальной зоны при язвенной болезни. 1992. Бюл. № 1.

16. Пат. 48804 А Україна. Способ терапевтического лечения гипоплазии матки и задержки полового развития. А.М. Коробов, Т.В. Колупаева, В.Г. Шахбазов, К.О. Черняева. 2002. Бюл. № 8.

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЛОТКОВОГО ЕПІТЕЛІУ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ГІПЕРТРОФІЧНИМ ФАРИНГІТОМ ТА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ У ДИНАМІЦІ

Ю.М. Калашник

Наведені результати вивчення функціонального стану організму 50 хворих з хронічним гіпертрофічним фарингітом (ХГФ) та гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) в динаміці в залежності від методів лікувального впливу. Дана порівняльна характеристика цитобіофізичного стану глоткового епітелію. З'ясована залежність величини заряду ядра від методів проведеної терапії. Виявлено, що до лікування мають місце значні порушення електронегативності ядер. Досягнуто відновлення електронегативності ядер глоткового епітелію клітин при комплексному лікуванні ХГФ з урахуванням ГЕРХ.

Ключові слова: цитобіофізичний показник електронегативності ядер, хронічний гіпертрофічний фарингіт, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, функціональний стан організму.

CHARACTERISTIC OF PHARYNGEAL EPITHELIUM IN PATIENTS WITH CHRONIC HYPERTROPHIC PHARYNGITIS AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN DYNAMICS

Yu.M. Kalashnik

The article provides the results of studying the functional state of 50 patients with chronic hypertrophic pharyngitis (CHP) and gastroesophageal reflux disease (GERD) in dynamics depending on an approach of cure. The article provided comparative characteristics of cytobiophysical state of pharyngeal epithelium. It was revealed that considerable disturbances of an ENN % occurred previous to treatment. There was obtained an ENN % turnover of pharyngeal epithelium cells in a combined treatment of CHP and GERD.

Key words: cytobiophysical index of electronegativity of nuclei, chronic hypertrophic pharyngitis, gastroesophageal reflux disease, functional state of the organism.

Поступила 05.05.09

СТОМАТОЛОГІЯ

ЗАСТОСУВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПРОБ
ПРИ МОДЕЛЮВАННІ БАЗИСІВ
ПОВНИХ ПЛАСТИНКОВИХ ПРОТЕЗІВ*Г.Г. Гришанин, Н.В. Кричка, М.В. Кажоцина**Харківський національний медичний університет*

Застосування функціональних проб, тобто тестів-критеріїв комплексної оцінки якості конструкції протезів, стосується відповідності протезів індивідуальним анатомо-топографічним особливостям жувального апарату беззубого хворого, точності відновлення функції вимови та фіксації і стабілізації протезів на протезних ложах під час функціональних оклюзій, при розмові і роз'єднанні зубів на розмір грудки їжі.

Ключові слова: тести-критерії, функціональні проби, функція, фіксація, стабілізація, пластинковий протез.

Пластинкові знімні зубні протези досить поширені [1–3]. Але мають місто факти їх недостатньої фіксації і стабілізації, що виникають після конструювання штучних зубних рядів і моделювання базисів [4, 5]. Ці вади усуваються за допомогою функціональних проб [6, 7]. Поліпшення фіксації і стабілізації повних пластинкових протезів на протезних ложах досягають шляхом гармонізації співвідношень між зубними рядами, що сконструйовані за індивідуальними анатомо-функціональними особливостями будови протезних лож і жувального апарату. З урахуванням цих фактів нами проведено дослідження, метою якого було удосконалення функціональних проб при моделюванні базисів повних пластинкових протезів.

Матеріал і методи. У 150 осіб з ортогнатичним прикусом природних зубів були визначені: місце контакту кінчика язика з зубами, співвідношення передніх зубів під час розмови, чіткість вимови слів при розмові, співвідношення передніх зубів (різців) у вертикальній площині при роз'єднанні їх у межах розміру грудки їжі (рисунок, *а*). На підставі проведених досліджень ми сформулювали і дали оцінку п'яти ознакам – орієнтирам функціональної розмовної проби відносно співвідношення передніх зубів верхньої і нижньої щелеп і язика під час розмови. Тобто визначили ознаки-орієнтири, що допомагають конструювати зубні ряди, яким будуть властиві такі співвідношення, що забезпечать реабілітацію функцій відкушування, жування,

ковтання та чіткості і гучності вимови слів, а базиси протезів матимуть достатню фіксацію і стабілізацію на протезних ложах.

Перший тест-ознака – верхні фронтальні зуби виступають над нижніми, а краї різців здебільшого знаходяться в одній горизонтальній площині (рисунок, *б*).

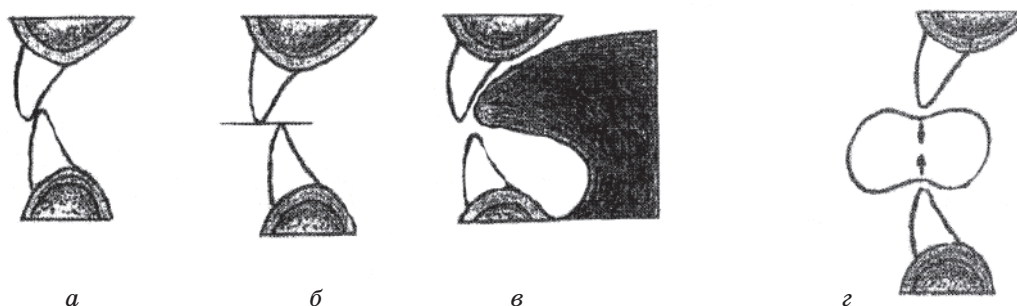
Другий тест-ознака – під час розмови верхня поверхня кінчика язика переважно контактує з піднебінною поверхнею передніх верхніх зубів і частково з альвеолярним відростком у цій ділянці, а його нижня поверхня знаходиться на рівні різцевих країв верхніх зубів (рисунок, *в*).

Третій тест-ознака – якщо передні зуби роз'єднані на розмір грудки їжі (до 20 мм), їх краї знаходяться в одній вертикальній площині (рисунок, *г*).

Четвертий тест-ознака – вимова слів чітка і гучна.

П'ятий тест-ознака – роз'єднання бокових зубів (на 2–3 мм) у положенні функціонального спокою нижньої щелепи.

Тести-ознаки, які відповідають нормі співвідношення щелеп під час розмовної проби, визначили на наступних клінічних етапах: визначення центрального співвідношення беззубих щелеп; перевірка конструкції протезів (постановки зубів); накладання готових протезів на протезні ложа; контрольна перевірка якості знімних протезів. При цьому відповідно коригували прикусні валики чи воскові базиси протезів, конструкції зубних рядів або виготовлені протези.



Нормативні ознаки функціональних проб щодо постанови фронтальних штучних зубів

Результати. Спостереження за 87 вторинними хворими, із яких 70 не задовольняли повні протези через недостатню фіксацію і стабілізацію, засвідчили, що крім наведених недоліків, які відносяться до конструювання передніх ділянок зубних рядів, спостерігали

тезних лож під час функціональних оклюзій. У такий спосіб вивчали взаємозв'язок між множинним контактом штучних зубів і щільністю прилягання поверхні базису до протезного ложа, що зменшується під час функціональних оклюзій (таблиця).

Тест-ознаки оцінки якості фіксації і стабілізації протезів на беззубих щелепах під час функції жувального апарату

Є чи немає зрушення протеза з місця слизової оболонки протезного ложа беззубої щелепи?

Номер тесту	Назва тесту – ознаки і оцінка	Методи усунення
1	Під час розмови – 1, 2, 3	Здійснити корекцію постановки фронтальних зубів за допомогою нормативних тестів-ознак функціональних проб. Спочатку пришліфувати оклюзійні поверхні і створити множинний контакт зубів у центральній і функціональній оклюзіях, а потім усунути базисно-альвеолярний ефект шляхом отримання відбитка під силою тиску жувальних м'язів і полімеризації протеза у середовищі на межі надлишкового тиску повітря
2	Під час змикання зубів у центральній оклюзії – 1, 2, 3	
3	Під час змикання зубів у функціональній оклюзії – 1, 2, 3	
4	Під час відкушування грудки їжі – 1, 2, 3	
5	Під час жування грудки їжі – 1, 2, 3	

значну рухомість протезів під час функціональних оклюзій. При цьому множинний контакт штучних зубів зберігався в центральній передній та бокових оклюзіях. Це спонукало нас до вивчення співвідношень поверхонь базисів, що прилягають до протезних лож саме у тих хворих, у яких протези зсуваються із про-

Отже, наведені тести-ознаки були орієнтирами, за допомогою яких конструювали повні знімні протези під час клінічних і лабораторних етапів лікування. Завдяки ним створювали умови для поліпшення фіксації і стабілізації повних знімних протезів та усували недоліки в конструкціях.

Література

1. Гаврилов Е.Н. Протез и протезное ложе. М.: Медицина, 1979: 14–66.
2. Калинина Н.В., Загорский В.А. Протезирование при полной потере зубов. М.: Медицина, 1990. 223 с.
3. Нідзельський М.Я., Неспрядько О.М., Важнича О.М. Віддалені наслідки користування зубними протезами: Особливості адаптації. Новини стоматології 1997; 4: 24–26.
4. Доля А.В. Оптимизация ортопедического лечения больных с полной адентией. Медицина и... 2009; 1: 100–103.
5. Каливрадджиян Э.С., Голубев Н.А., Лещева Е.А. и др. Проблемы ортопедической стоматологии на современном этапе развития и пути совершенствования зубного протезирования при полной потере зубов. Современ. ортопед. стоматол. 2005; 3: 2–25.
6. Уразаева Н.Н. Повышение эффективности фиксации полных пластиночных протезов при неблагоприятных анатомо-физиологических условиях. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1987. 11 с.
7. Рожко М.М. Клініко-експериментальне обґрунтування нових методів лікування знімними конструкціями зубних протезів: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. К., 1993. 31 с.

ПРИМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ БАЗИСОВ ПОЛНЫХ ПЛАСТИНОЧНЫХ ПРОТЕЗОВ***Г. Г. Гришанин, Н. В. Кричка, М. В. Кажоцина***

Применение функциональных проб, то есть тестов-критериев комплексной оценки качества конструкции протезов, касается соответствия протезов индивидуальным анатомо-топографическим особенностям жевательного аппарата беззубого больного, точности восстановления функции произношения, а также фиксации и стабилизации протезов на протезных ложах во время функциональных окклюзий, при разговоре и разобщении зубов на величину пищевого комка.

Ключевые слова: *тесты-критерии, функциональные пробы, функция, фиксация, стабилизация, пластиночный протез.*

USE OF FUNCTIONAL TESTS AT MODELLING OF BASES OF PLATE ARTIFICIAL LIMBS***G.G. Grishanin, N.V. Krichka, M.V. Kazhotzina***

The explorations of normative functional samples, normative tests-criteria, of complex mark quality of construction false tooth touch of accordance of the false tooth to the anatomic, topography and individual features of mandatory organs toothless patient, the restoration of pronunciation function and fixation and stabilization false tooth on toothless jaws during the talking and tooth separation on the meals lump size.

Key words: *tests-criteria, functional samples, function, fixation, stabilization, plastic false tooth.*

Поступила 24.03.09

АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ

СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ПРЕДИКТОРІВ
СКЛАДНОЇ ІНТУБАЦІЇ ТРАХЕЇ У ДІТЕЙ

У.А. Фесенко, В.Б. Рєпка*

*Харківський національний медичний університет***Харківський національний університет радіоелектроніки*

Наведений статистичний аналіз інформативності тироментальної та тиромандибулярної відстаней в якості тестів-предикторів складної інтубації трахеї у дітей з щелепно-лицьовою патологією.

Ключові слова: *складна інтубація трахеї, діти, щелепно-лицьова патологія, тести-предиктори.*

Респіраторні ускладнення залишаються найчастішою загрозою життю пацієнтів під час проведення анестезії. За даними [1], анестезіологічна летальність становить від 1 : 5 000 до 1 : 25 000, тобто від 0,020 до 0,004 %. За даними французьких дослідників, які проаналізували хід 198 103 наркозів, зареєстровано 268 (0,135 %) випадків тяжких інцидентів, із них 163 (0,082 %) були цілком віднесені до ускладнень анестезії [2]. Серед цих 163 пацієнтів у 90 (55 %) випадках мали місце респіраторні ускладнення: у 5 випадках – відмова апаратури, у 16 – ускладнення інтубації, у 27 – аспірація шлункового вмісту, у 9 – бронхоспазм, у 2 – пневмоторакс, у 28 – післянаркозна депресія дихання, у 3 – ларингоспазм і у 73 – інше.

За даними дослідження документів судових справ у США [3], причиною ускладнень анестезії у 34 % випадків були дихальні порушення, у 6 % – проблеми з апаратурою, у 4 % – ускладнення з боку кровообігу, у 4 % – медикаменти та дози, у 2 % – судоми. Причиною респіраторних ускладнень у 38 % випадків була неадекватна вентиляція, у 18 % – інтубація стравоходу та у 17 % – складна інтубація трахеї.

Для передбачення складної інтубації трахеї застосовують тести-предиктори: Маллампаті [4], «прикусу верхньої губи» [5] тощо. Але, за нашими даними, інформативність цих тестів у дітей є невисокою. Інформативність модифікованого тесту Маллампаті: 11 % – у немовлят; 30,6 % – у дітей віком 1–3 роки; 52,2 % – віком 4–10 років, 45 % – у підлітків [6]. Класи за Маллампаті теоретично повинні співпадати з класами ларингоскопічного ви-

ду за Кормаком–Ліхейном [7] і прогнозувати важкість інтубації.

Важкою вважається інтубація трахеї у разі, якщо досвідчений анестезіолог не може виконати її з першої спроби. Більшість авторів називають інтубацію важкою у тих випадках, коли досвідченому анестезіологу потрібно більше трьох спроб. За даними різних авторів, частота невдалої інтубації становить 1–3 випадки на 1000 спроб, а неефективна вентиляція маскою – від 1 до 3 випадків на 10 000 спроб.

За нашими даними, істинно важкі інтубації трахеї у дітей з щелепно-лицьовою патологією зустрічалися у 5,5 % випадків і були зумовлені обмеженням відкривання рота, мікрогенією, ретропозицією язика та пухлинами, які порушували прохідність верхніх дихальних шляхів. 10,1 % інтубацій потребували двох спроб для молодих анестезіологів і не становили труднощів для досвідчених анестезіологів [8].

Для передбачення складності інтубації трахеї також застосовують вимірювання різних відстаней: тироментальної [9, 10], стерноментальної та тиромандибулярної. Тироментальну відстань вимірюють від щитоподібного хряща до підборіддя. Розмір її, менший за 6,5–7,0 см у дорослих, може прогнозувати складну інтубацію трахеї.

Метою нашого дослідження був статистичний аналіз інформативності тироментальної та тиромандибулярної відстаней в якості предикторів складних інтубацій трахеї у дітей з щелепно-лицьовою патологією.

Матеріал і методи. Обстежено 249 дітей віком від 6 місяців до 17 років, яким проведені щелепно-лицьові операції в умовах загальної

анестезії з інтубацією трахеї. Перед інтубацією усім дітям вимірювали відстані: тироментальну (від підборіддя до щитоподібного хряща), тиромандибулярну (від щитоподібного хряща до нижнього краю нижньої щелепи) при положенні голови без закидання з поглядом уперед. Ларингоскопічний вид оцінений за Кормаком–Ліхейном. Значення, які приймає параметр ларингоскопічного виду, наступні: клас I – видна уся голосова щілина, клас II – видні надгортанник та задня комісура, клас III – видний надгортанник, клас IV – структур гортані не видно.

Діти розподілені на вікові групи (табл. 1).

Досліджували залежність ларингоскопічного виду від тироментальної та тиромандибулярної відстаней по вікових групах з використанням методу дерев рішень. Вибір математичного апарату дерев рішень був зумовлений низкою його переваг у якості інструментарію класифікації. Для побудови класифікаційних моделей використаний метод узагальненої класифікації і регресії (GCART). Перевага даного методу полягає в його швидкодії, наочності результатів, легкій інтерпретованості. Суть застосування методу GCART полягає у виявленні тих діапазонів значень тироментальної та тиромандибулярної відстаней, які визначають ларингоскопічний вид. У даному випадку як предиктор виступало значення відстані, як клас – ларингоскопічний вид.

Отримані дані статистично обробили.

Результати та їх обговорення. Результати вимірювання тироментальної та тиромандибулярної відстаней у дітей по вікових групах наведені в табл. 2. Вказані відстані зростають з віком дитини, саме такий розподіл за віком дає можливість відслідкувати залежність ларингоскопічного виду від цих параметрів.

Діти до 1 року. При значенні тироментальної відстані $\leq 3,25$ см ларингоскопічний вид був класу I ($n=3$); при значенні тироментальної відстані $\leq 3,75$ см – переважно класу III ($n=2$); при значенні тироментальної відстані $> 5,25$ см – класу III ($n=1$); при значенні тироментальної відстані $\leq 5,25$ переважно класу I ($n=22$), рис. 1, а.

Отже, у дітей до 1 року не простежено пряму залежність ларингоскопічного виду від тироментальної відстані. Зі зростанням параметра тироментальної відстані ларингоскопічний вид не поліпшується. Тому можна зробити висновок, що тироментальна відстань не може бути інформативним предиктором складності інтубації трахеї у дітей до 1 року.

Дослідження залежності ларингоскопічного вигляду від тиромандибулярної відстані у дітей до 1 року дали наступні результати (рис. 1, б).

При значенні тиромандибулярної відстані $> 2,75$ см ларингоскопічний вид був класу I ($n=1$). Якщо тиромандибулярна відстань приймала значення $\leq 2,25$ см, переважав ларингоскопічний вид класу I ($n=20$). При

Таблиця 1. Розподіл дітей за віком та їх антропометричні показники

Діти віком, років	Маса, кг	Зріст, см	Кількість дітей	% від загальної кількості дітей
0,5–1	8,4 \pm 1,1	68 \pm 9,4	28	11,6
1–3	13,3 \pm 2,7	88,9 \pm 9,9	61	24,4
4–6	19,8 \pm 2,9	112,8 \pm 8,4	24	9,5
7–10	28,6 \pm 8,7	131,6 \pm 9,9	20	8,0
11–13	40,1 \pm 9,9	148,4 \pm 12,6	32	12,8
14–17	59,1 \pm 11,1	167 \pm 10,7	84	33,7

Таблиця 2. Тироментальні та тиромандибулярні відстані у дітей по вікових групах

Діти віком, років	Тироментальна відстань		Тиромандибулярна відстань	
	математичне сподівання	стандартне відхилення	математичне сподівання	стандартне відхилення
До 1 року	4,196	0,643	2,160	0,273
1–3	4,775	0,923	2,647	0,459
4–6	4,854	1,005	2,833	0,637
7–10	5,550	1,244	3,325	0,674
11–13	6,109	1,045	3,671	0,819
14–17	6,496	1,072	4,065	0,786

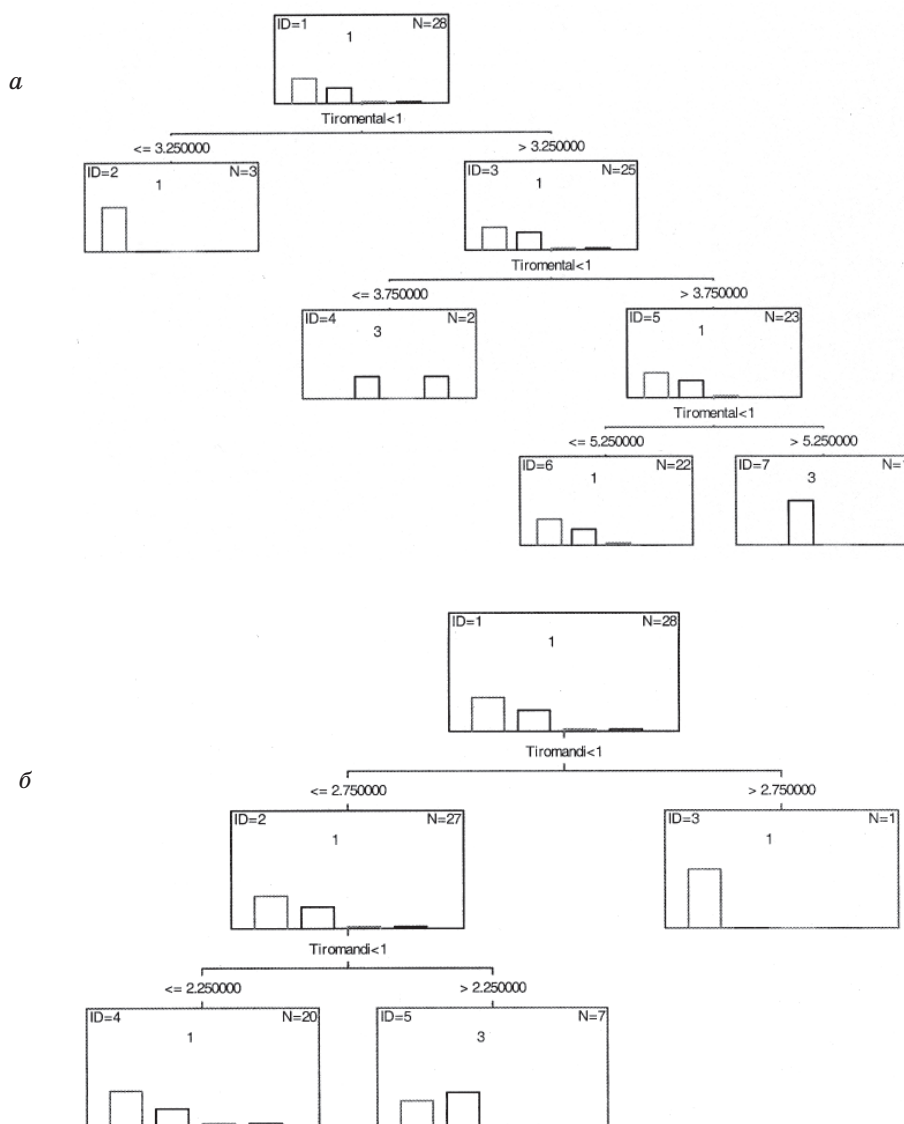


Рис. 1. Дерево прийняття рішення залежності ларингоскопічного виду від тироментальної (а) та тиромандибулярної (б) відстані у дітей до 1 року

значенні тиромандибулярної відстані $>2,25$ см переважав ларингоскопічний вид класу III ($n=7$).

Розмір тиромандибулярної відстані, яка показує висоту розташування горлянки у дітей до 1 року, не корелює з ларингоскопічним видом за Кормаком–Ліхейном. Отже, і тиромандибулярна відстань у цьому віці також не може бути інформативним предиктором складності інтубації трахеї.

Діти 1–3 років. При значенні тироментальної відстані $\leq 3,75$ см переважав ларингоскопічний вид класу II ($n=7$). Якщо тироментальна відстань була $>3,75$ см, переважав вид класу I ($n=54$). Але серед цих 54 дітей дві дитини зі значенням тироментальної відстані

$>6,25$ см мали ларингоскопічний вид класу III та 52 дитини з тироментальною відстанню $\leq 6,25$ см мали переважно ларингоскопічний вид класу I (рис. 2, а).

Отже, у дітей 1–3 років спостерігається більш значна залежність ларингоскопічного виду від тироментальної відстані, ніж у дітей до 1 року, але ця залежність не є прямою.

При дослідженні залежності ларингоскопічного виду від параметра тиромандибулярної відстані у дітей 1–3 років отримані наступні результати (рис. 2, б). При значенні $\leq 2,25$ см переважав клас III ларингоскопічного виду ($n=14$). Діти з тиромандибулярною відстанню $>2,25$ см мали переважно ларингоскопічний вид класу I ($n=47$).

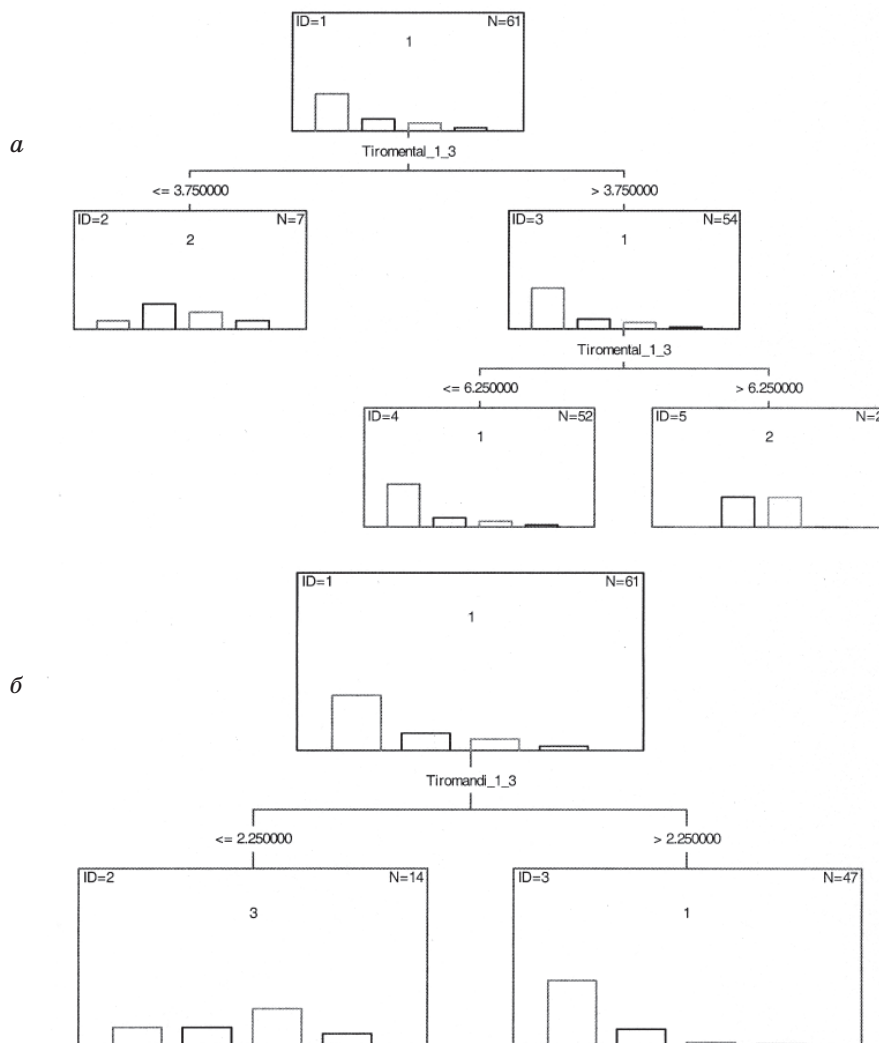


Рис. 2. Дерево прийняття рішення залежності ларингоскопічного виду від тироментальної (а) та тиромандибулярної (б) відстані у дітей 1–3 років

Отже, ларингоскопічний вид дітей 1–3 років має пряму залежність від розмірів тиромандибулярної відстані. Тому ця відстань може прогнозувати складність інтубації трахеї.

Діти 4–6 років. Діти 4–6 років з тироментальною відстанню $\leq 4,25$ см мали переважно ларингоскопічний вид класу III ($n=8$). При значенні тироментальної відстані $> 4,25$ см переважав ларингоскопічний вид класу I ($n=16$), рис. 3, а.

Отже, у дітей 4–6 років залежність ларингоскопічного виду від тироментальної відстані простежується чітко.

Тиромандибулярна відстань у дітей 4–6 років у середньому була $(2,833 \pm 0,637)$ см, максимальне значення – 4 см, мінімальне – 2 см; 67 % дітей мали ларингоскопічний вид класу I, 25 % – класу III, по одній дитині – класу II та IV.

У даному віці ларингоскопічний вид не залежав від розмірів тиромандибулярної відстані.

Діти 7–10 років. Двоє дітей у цьому віці з тироментальною відстанню $\leq 3,5$ см мали ларингоскопічний вид класу IV. У 18 дітей цієї вікової групи при значенні тироментальної відстані $> 3,5$ см переважав клас I (рис. 4, а).

Отже, у дітей 7–10 років ступінь складності ларингоскопії мала пряму залежність від тироментальної відстані.

Діти 7–10 років з розміром тиромандибулярної відстані $> 2,75$ см переважно мали ларингоскопічний вид класу I ($n=18$), а при значенні цієї відстані $\leq 2,75$ см – класу IV ($n=2$), рис. 4, б.

Діти 11–13 років. У 6 дітей цього віку зі значенням тироментальної відстані $\leq 5,25$ см зустрічалися ларингоскопічні види класів I та IV. Але при значенні тироментальної відстані $> 0,25$ см переважав клас I ($n=26$). Серед 26 дітей спостерігалась наступна тенденція: при значенні тироментальної відстані $\leq 5,75$ см ла-

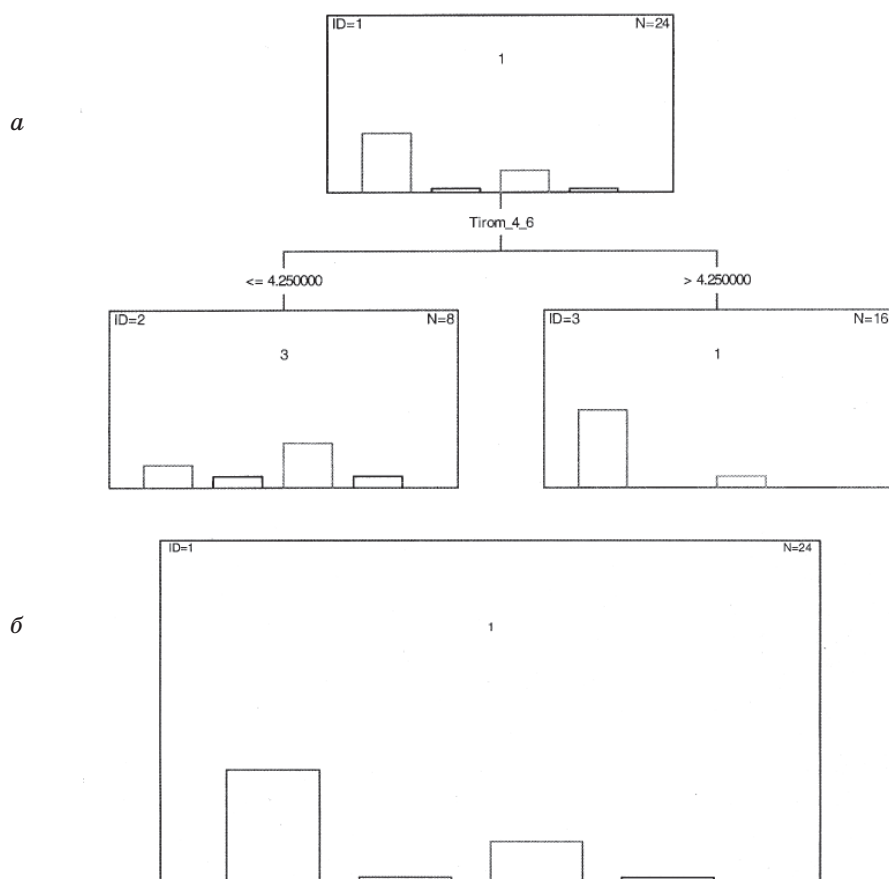


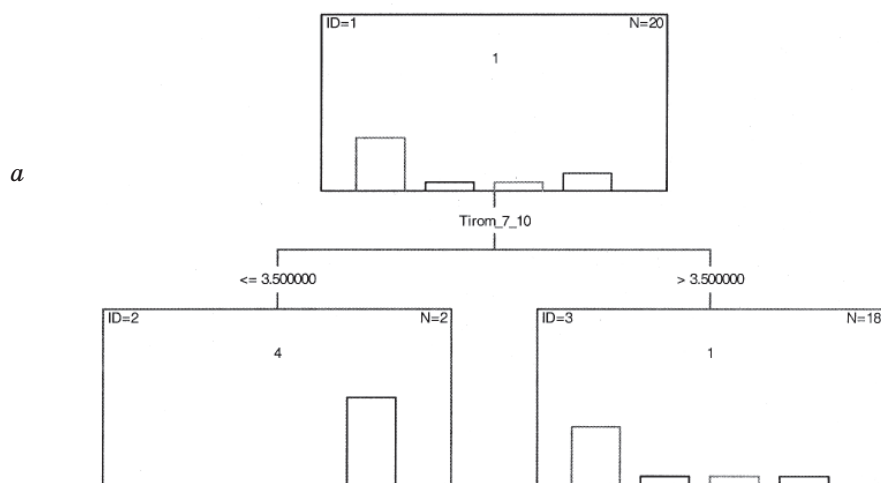
Рис. 3. Дерево прийняття рішення залежності ларингоскопічного виду від тироментальної (*a*) та тиромандибулярної (*б*) відстані у дітей 4–6 років

рингоскопічний вид приймав картину класу III ($n=1$), а при її значенні $>5,75$ см ($n=25$) переважав клас I (рис. 5, *a*).

Отже, у дітей 11–13 років простежується залежність, яка свідчить, що чим більшою є тироментальна відстань, тим кращий вигляд при ларингоскопії.

У цьому віці значення тиромандибулярної відстані $\leq 2,75$ см більше співпадало з класом IV ($n=4$), а при значенні цієї відстані $>2,75$ см ($n=28$) переважав клас I ларингоскопічного виду (рис. 5, *б*).

Діти 14–17 років. При значенні тироментальної відстані $\leq 4,85$ см ларингоскопічний



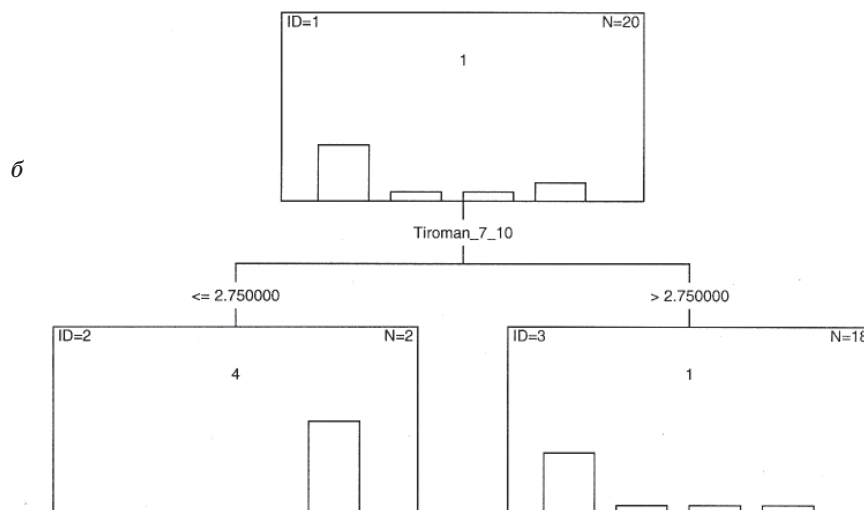


Рис. 4. Дерево прийняття рішення залежності ларингоскопічного виду від тироментальної (а) та тиромандибулярної (б) відстані у дітей 7–10 років

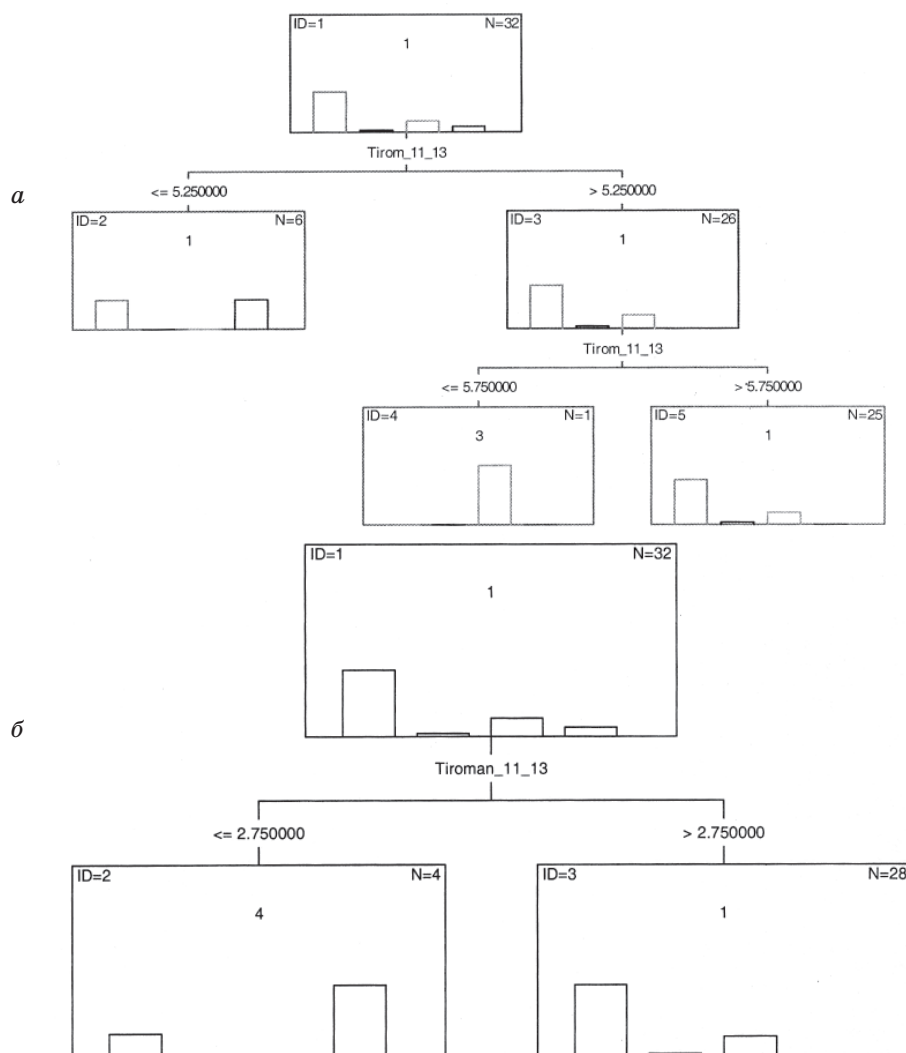


Рис. 5. Дерево прийняття рішення залежності ларингоскопічного виду від тироментальної (а) та тиромандибулярної (б) відстані у дітей 11–13 років

вид переважно приймав картину класу IV (n=4), а при значенні >4,85 см (n=80) переважав клас I (рис. 6, а).

Висновки

1. Тироментальна відстань корелює з ларингоскопічним видом за Кормаком–Ліхейном і

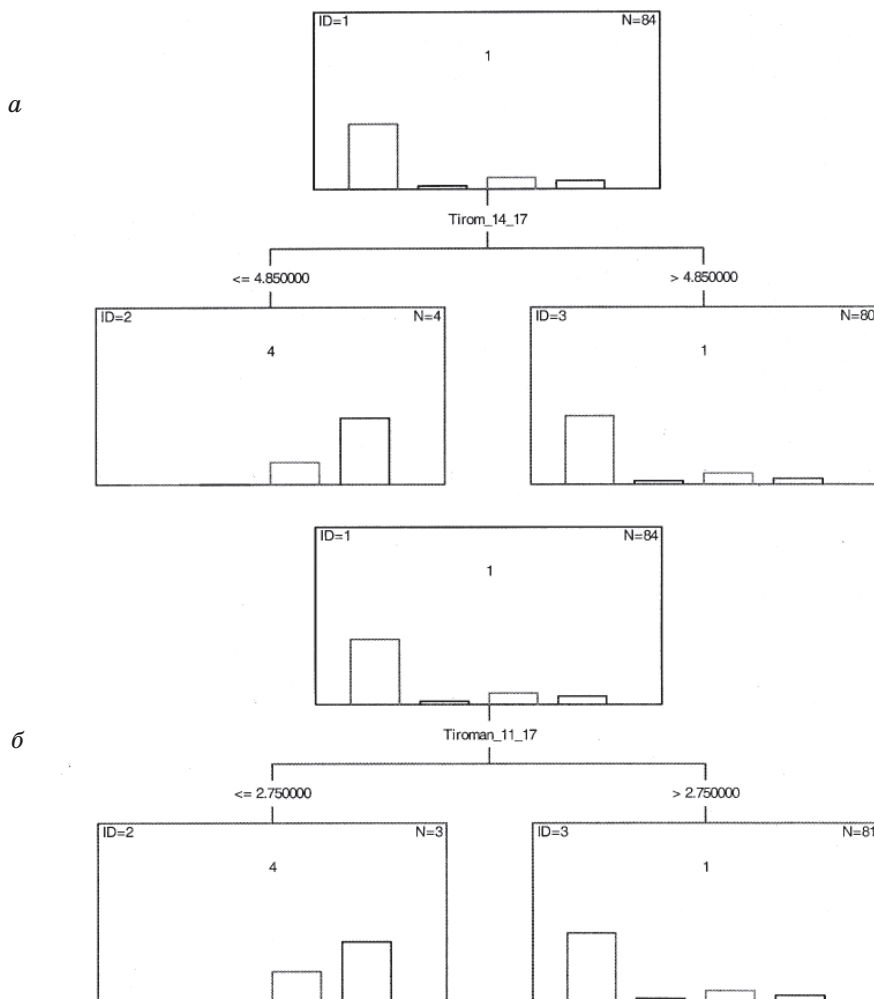


Рис. 6. Дерево прийняття рішення залежності ларингоскопічного виду від тироментальної (а) та тиромандибулярної (б) відстані у дітей 14–17 років

Отже, у підлітків тироментальна відстань може прогнозувати складність ларингоскопії.

Тиромандибулярна відстань у дітей 14–17 років також чітко корелювала з класами Кормака–Ліхейна: при значенні цієї відстані $\leq 2,75$ см ларингоскопічний вид переважно приймав картину класу IV (n=3). При її значенні $> 2,75$ см (n=81) переважав клас I (рис. 6, б).

Література

1. Desmots J.M., Duncan P.G. A retrospective of studies of anaesthesia morbidity and mortality. Eur. J. Anaesth. 1993; 10 (7): 33–41.
2. Tiret L., Desmots J.M., Hatton F., Vourch G. Complications associated with anaesthesia – a prospective survey in France. Can. Anaesth. Soc. J. 1986; 26: 472.
3. Caplan R.A., Posner K.L. Medico-legal considerations: The ASA Closed Claim Project. Benumof J.L. (ed.) Airway management, principles and practice. Mosby, St. Louis – Baltimore, 1996.

може бути використана в якості предиктора складної інтубації трахеї у дітей старше 4 років.

2. Тиромандибулярна відстань корелює з ларингоскопічним видом за Кормаком–Ліхейном і може бути використана в якості предиктора складної інтубації трахеї у дітей старше 1 року, у дітей 4–6 років ця залежність не є чіткою.

Корисним буде аналіз інших тестів-предикторів складності інтубації трахеї у дітей.

4. *Mallampati S.R., Gatt S.P., Gugino L.D. et al.* A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: A prospective study. *Can. Anaesth. Soc. J.* 1985; 32: 429–434.
5. *Khan Z.H., Kashfi A., Ebrahimkhani E.* A comparison of the upper lip bite test (a simple new technique) with modified Mallampati classification in predicting difficulty in endotracheal intubation: a prospective blinded study. *Anesth. Analg.* 2003; 96 (2): 595–599.
6. *Хижняк А.А., Фесенко У.А.* Порівняльна характеристика тестів-предикторів важкості інтубації трахеї у дітей. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія 2007; 4: 10–15.
7. *Cormack R.S., Lehane J.* Difficult tracheal intubation in obstetrics. *Anaesthesia* 1984; 39: 1105–11.
8. *Фесенко У.А.* Складна інтубація трахеї у дітей. Медицина сьогодні і завтра 2008; 2: 24–29.
9. *Patil V.U., Stehling L.C., Zaunders H.L.* Fiberoptic Endoscopy in Anesthesia. Chicago: 1983, Year Book Med. Publishers.
10. *Gonzalez H., Minville V., Delanoue K. et al.* The importance of increased neck circumference to intubation difficulties in obese patients. *Anesth. Analg.* 2008; 106: 1132–36.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ СЛОЖНОЙ ИНТУБАЦИИ ТРАХЕИ У ДЕТЕЙ

У.А. Фесенко, В.Б. Репка

Проведен статистический анализ информативности тироментального и тиромандибулярного расстояний как тестов-предикторов сложной интубации трахеи у детей с челюстно-лицевой патологией.

Ключевые слова: сложная интубация трахеи, дети, челюстно-лицевая патология, тесты-предикторы.

STATISTICAL ANALYSIS OF PREDICTORS OF DIFFICULT TRACHEAL INTUBATION IN CHILDREN

U.A. Fesenko, V.B. Repka

The predictive value of thyromental and thyromandibular distances in difficult tracheal intubation in children with maxillofacial diseases are analyzed statistically.

Key words: difficult tracheal intubation, children, maxillofacial diseases, predictor tests.

Поступила 17.02.09

ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ І ПІДГОТОВКИ КАДРІВ

ШЛЯХИ ПОЛІПШЕННЯ ВИКЛАДАННЯ ПРОПЕДЕВТИКИ ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ В УМОВАХ КРЕДИТНО-МОДУЛЬНОЇ СИСТЕМИ

О.М. Ковальова, Л.В. Журавльова, Н.А. Сафаргаліна-Корнілова

Харківський національний медичний університет

Автори діляться досвідом викладання пропедевтики внутрішніх хвороб в умовах кредитно-модульної системи, пропонують нові способи перевірки знань студентів.

Ключові слова: *викладання, пропедевтика внутрішніх хвороб, кредитно-модульна система.*

Сучасна реформа навчального процесу у вищих медичних навчальних закладах України згідно з Болонською угодою стосується насамперед впровадження кредитно-модульної системи [1–3]. На кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини № 1 (ПВМ № 1) Харківського національного медичного університету викладання в умовах кредитно-модульної системи проводиться протягом останніх двох навчальних років. При цьому відбулося зменшення навчальних годин, змінилося співвідношення між лекціями, практичними заняттями і часом, який виділявся програмою для самостійної роботи. Навчальні плани були переглянуті і перероблені у відповідності з вимогами Болонської системи, у тому числі замість залікових занять, на яких студенти по білетах спочатку здавали практичні навички, а потім в умовах співбесіди з викладачем за п'ятибальною шкалою оцінювався рівень їх теоретичних знань, тепер впроваджувався тестовий контроль. Тести розроблялись за традиційною схемою: на одне запитання надавалась правильна відповідь і чотири дистрактори. На кожному практичному занятті проводився базисний і вихідний контроль знань, помилки обговорювались. В умовах скорочення аудиторних годин рівень підготовки студентів погіршувався: основна частина часу на цих заняттях приділялась удосконаленню відпрацювання практичних навичок, а вміння студентів правильно інтерпретувати отримані за допомогою методів обстеження дані суттєво зменшувалось. Привертав увагу той факт, що при написанні історії хвороби студенти не демонстрували здібності клінічно мислити, ана-

лізувати інформацію і робити обґрунтовані висновки. Це турбувало викладачів, хоча показники успішності навчання були досить високими (таблиця).

Суттєві розбіжності між реальним рівнем знань і результатами тестового контролю обговорювались на методичних засіданнях кафедри. Викладачі висловлювали думку про те, що студенти, в кращому випадку, намагаються автоматично запам'ятати правильні відповіді, а іноді просто відгадують їх. Сподівання на досить високий рівень свідомості і наявність мотивації до самостійної, позааудиторної роботи виявились невинуватими. Отже, тестовий контроль в існуючому вигляді не відповідав вимогам об'єктивної оцінки знань студентів і не сприяв успішному засвоєнню ними знань.

З метою поліпшення викладання пропедевтики внутрішніх хвороб і оцінки знань студентів викладачами кафедри був розроблений новий метод проведення підсумкового контролю. Він являв собою синтез тестового контролю і традиційної методики співбесіди з викладачем. До кожного з двох модулів були складені 20 варіантів завдань, які містили чотири розділи: тести, задачі, практичні навички і завдання з лабораторно-інструментальної діагностики. Також була запропонована гнучка шкала оцінок правильності відповідей. Як відомо, характеристика засвоєння знань має чотири послідовних рівні: уява про предмет, знання предмету, вміння засвоювати знання на практиці і вміння творчо підходити до вирішення поставлених задач – вибрати максимально корисний в даних умовах спосіб, правильно його застосувати і гра-

Результати проходження студентами 3-го курсу ІІ факультету підсумкового контролю на кафедрі ПВМ № 1 за 2007/2008 та 2008/2009 навчальні роки (форма контролю – модуль)

Бюджет (Б), контроль (К)	Всього студентів	Результати підсумкового контролю						Якість успішності, %	Середній бал
		"5"	"4"	"3"	"2"	не здали	не допущені		
2007/2008									
Б+К	206	62/30,1	108/52,4	29/14,1	–	–	7/3,35	82,52	4,16
Б	82	41/50,0	35/42,7	4/4,87	–	–	2/2,4	92,7	4,46
К	124	21/16,94	73/58,9	25/20,2	–	–	5/1,61	75,8	3,97
2008/2009									
Б+К	135	29/21,5	47/34,8	33/24,4	7/5,2	2/1,5	17/12,6	56,3	3,84
Б	64	20/31,3	26/40,6	7/10,9	–	1/1,6	10/15,6	71,9	4,17
К	71	9/12,7	21/29,6	26/36,8	7/9,8	1/1,4	7/9,8	42,3	3,51

Примітка. 10 студентів відпрацювали пропуски занять з неповажних причин.

мотно обґрунтувати свої дії [4–6]. За кожну правильну відповідь при розв'язанні 10 тестів студент отримував 1 бал, тобто максимальна оцінка за виконання першої частини завдання складала 10 балів. Потім студент повинен вирішити три задачі. Якщо він тільки називає правильну відповідь, то за кожну задачу йому нараховується 5 балів, якщо студент може обґрунтувати своє рішення, продемонструвати теоретичні знання і вміння їх застосовувати, за кожну задачу він може отримати ще від 1 до 5 балів. Таким чином, максимальна оцінка за друге завдання складає 30 балів. При виконанні практичної навички бездоганно студент отримує 10 балів, якщо він дає правильну інтерпретацію отриманого результату, пояснює патогенез виявлених змін, оцінка може бути збільшена ще на 10 балів. За правильну відповідь на четверте запитання стосовно лабораторно-інструментальної діагностики студенту нараховується 10 балів, за вміння трактувати клінічне значення результатів обстеження він може отримати ще до 10 балів. Тобто сумарна оцінка може скласти 80 балів. Якщо студент набрав менше 50 балів – це незадовільний результат.

Впровадження нового способу проведення підсумкового контролю призвело до отриман-

ня дещо гірших показників успішності в порівнянні з минулим роком (таблиця). Цей факт не може не засмучувати викладачів, але зрозуміло, що введення більш жорстких критеріїв оцінки обумовлює отримання реальних уяв про стан підготовки студентів. До того ж підвищення контролю з боку викладачів примушує студентів більш ретельно працювати над вивченням матеріалу під час самостійної роботи [7]. Попередній аналіз результатів проміжного контролю, перевірка історій хвороб вказують на тенденцію до поліпшення успішності: спостерігається більш усвідомлений підхід студентів до клінічної оцінки даних дослідження хворого, до формулювання діагнозу.

Співробітники кафедри ПВМ № 1 планують і далі проводити моніторинг успішності студентів і шукати способи підвищення якості викладання матеріалу і перевірки знань.

Таким чином, робота в умовах кредитно-модульної системи вимагає від викладачів постійного пошуку нових ресурсів, шляхів поліпшення методології педагогічного процесу. Один із таких перспективних напрямків, на нашу думку, полягає в поєднанні сучасних методик з неперевершеними класичними досягненнями вітчизняної терапевтичної школи.

Література

1. Волосовець О.П. Стратегія євроінтеграційного формування вищої медичної освіти в Україні. Проблеми мед. науки і освіти 2006; 2: 5–12.
2. Целуйко В.И., Никифорова Л.Н., Колиушко Г.И. Болонский процесс и клиническое образование (размышления клинициста). Проблеми мед. науки і освіти 2008; 2: 12–13.
3. Підаєв А.В., Передерій В.Г. Болонський процес в Європі. Одеса: ОДМУ, 2004. 190 с.
4. Дронова Т.А. К вопросу о преподавании пропедевтики внутренних болезней. Клин. медицина 2003; 3: 67–70.
5. Царегордцев Г.И., Кротков Е.А., Афанасьев Ю.И. О развитии клинического мышления у будущих врачей. Терап. архив 2005; 1: 77–79.
6. Циммерман Я.С. Еще раз о преподавании ключевых вопросов пропедевтики внутренних болезней (ответ оппонентам). Клин. медицина 2003; 6: 72–74.

7. Воронин В.И. Что снижает качество преподавания клинических дисциплин в медицинском вузе. Врач 2003; 5: 56–57.

ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ ПРЕПОДАВАНИЯ ПРОПЕДЕВТИКИ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ В УСЛОВИЯХ КРЕДИТНО-МОДУЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

О.Н. Ковалева, Л.В. Журавлева, Н.А. Сафаргаллина-Корнилова

Авторы делятся опытом преподавания пропедевтики внутренних болезней в условиях кредитно-модульной системы, предлагают новые способы проверки знаний студентов.

Ключевые слова: преподавание, пропедевтика внутренних болезней, кредитно-модульная система.

THE WAYS TO IMPROVE TEACHING INTRODUCTION TO INTERNAL DISEASES IN THE CREDIT-MODULES' SYSTEM

O.M. Kovalyova, L.V. Zhuravlyova, N.A. Safargalina-Kornilova

The authors describe their own experience of teaching propaedeutics of internal diseases in the credit-modules' system and offer new methods of control student's knowledge.

Key words: teaching, raising of proficiency, propaedeutics of internal medicine.

Поступила 04.02.09

ПІДГОТОВКА КАДРІВ ДЛЯ САНІТАРНО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОЇ СЛУЖБИ

В.В. Мінухін, В.О. Коробчанський, К.М. Сокол, М.О. Сидоренко

Харківський національний медичний університет

Впровадження кредитно-модульної системи в медичних університетах призводить до втрати профілізації в підготовці санітарних лікарів. Концепція розвитку державної санепідслужби вселяє надію на виправлення ситуації.

Ключові слова: кредитно-модульна система, підготовка кадрів, концепція розвитку санепідслужби.

На сьогодні санітарно-епідемічна служба України представлена мережею із 1244 СЕС – сільських, районних, міських, обласних і центральної, підпорядкованих МОЗ України. Крім того, в мережу санітарно-епідемічної служби входять відомчі СЕС на водному, залізничному та повітряному транспорті, 1 протичумна станція, 27 дезінфекційних станцій, 14 науково-дослідних інститутів, кафедри гігієнічного та епідеміологічного профілю ВНЗ післядипломної підготовки лікарів [1].

Санітарно-епідеміологічна служба України зіграла важливу роль у вирішенні важливих задач, які поставали перед суспільством, вона є загально визнаним світовим пріоритетом, а система державної санітарно-епідеміологічної служби, безперечно, належить до національних здобутків України [2, 3].

Але часи змінилися. Відбулася зміна суспільного устрою та економічних відносин, що привело до збільшення у десятки разів об'єктів підприємницької діяльності, а значить і санітарно-епідеміологічного нагляду. Значний ріст техногенних катастроф привів до забруднення навколишнього середовища хімічними, біологічними, радіаційними чинниками. Інтеграція країни до міжнародних структур, таких як СОТ тощо, викликала необхідність адаптації вітчизняної нормативно-правової бази. Погіршилась епідемічна ситуація у світі щодо таких захворювань, як чума, холера, жовта гарячка, геморагічні гарячки Ласа, Марбург, Ебола, ВІЛ-інфекція, гарячка Західного Нілу, легіонельоз, пташиний грип та ін., та збільшився ризик їх заносу у зв'язку з розвитком міжнародної торгівлі, туризму, зростанням нелегальної міграції в Європу з країн Азії та Африки. З розвитком наукових знань змінилися вимоги до вивчення, оцінки і прогнозування показників здоров'я населення, змінилася методологія оцінки ризику негативного впливу шкідливих факторів виробничого та навколишнього середовища, підходів до попередження загроз, що створюються гло-

бальними забруднювачами довкілля, функціонуванням небезпечних в екологічному плані об'єктів.

Все це потребує збереження та зміцнення профілактичного напрямку в медицині, удосконалення та посилення роботи санітарно-епідеміологічної служби, покращення підготовки кадрів. Саме на вирішення цих питань і направлена «Концепція розвитку державної санітарно-епідеміологічної служби України на 2009–2013 роки» [4].

Концепцією передбачається:

- удосконалення законодавчої основи у сфері забезпечення санітарного та епідеміологічного благополуччя населення;
- розвиток нормативно-правового забезпечення діяльності служби та його гармонізація з міжнародними та європейськими директивами;
- розвиток організаційної структури служби, оптимізація управління, впровадження окремих підрозділів з юридичного та інформаційно-аналітичного забезпечення, державного соціально-гігієнічного моніторингу;
- розвиток фінансово-економічного забезпечення служби та цільових програм: «Імунопрофілактика населення», «Карантинні заходи та санітарна охорона території держави», «Профілактика туберкульозу», «Профілактика кишкових інфекцій», «Профілактика ВІЛ-інфекції», «Лабораторне забезпечення санітарно-епідеміологічного нагляду», «Захист здоров'я працюючих», «Безпека харчових продуктів», «Безпека водопостачання», «Нормативно-правове забезпечення діяльності санітарно-епідеміологічної служби», «Здійснення державного соціально-гігієнічного моніторингу»;
- покращення матеріально-технічного забезпечення, оновлення та удосконалення лабораторної бази;
- створення сучасної системи інформаційного забезпечення діяльності служби (створення електронних баз актів санітарного законодавства, методик визначення небезпеч-

них факторів хімічного, біологічного та фізичного походження);

- посилення уваги до кадрового забезпечення, підготовки фахівців, їх післядипломної підготовки, розвиток гігієнічної та епідеміологічної науки.

Останнє положення є особливо актуальним для відновлення системи планомірної підготовки фахівців для санітарно-епідеміологічної служби. Сьогодні ми є свідками то ліквідації, то відновлення в медичних ВНЗ медико-профілактичного факультету, що певною мірою пов'язано з приєднанням України до Болонської декларації, ліквідації ряду профільних гігієнічних кафедр. На жаль, орієнтація вітчизняної медичної освіти на підготовку лікаря загальної практики (сімейного лікаря) супроводжується згортанням підготовки професійно-орієнтованих кадрів для санітарно-епідеміологічної служби, а значить зменшенням кількості годин на викладання гігієнічних дисциплін (таблиця) [5]. При цьому на кожну гігієнічну дисципліну відводиться лише по 60 годин, на радіаційну гігієну – 30 годин.

фільної гігієни, що істотно ускладнює виконання дидактичних принципів формування знань, умінь і навичок. Ускладнює ситуацію й те, що на сьогодні ми відмовились від поступового принципу набуття знань, коли на 3-му курсі студенти вивчали загальну гігієну, на 4-му – загальну гігієну, комунальну гігієну та екологію людини і гігієну харчування, на 5-му – гігієну праці, гігієну дітей та підлітків і епідеміологію. На 6-му курсі продовжували вивчати всі названі дисципліни, а їх частка від усіх названих дисциплін становила 22,2 % [6, 7].

«Освітньо-кваліфікаційна характеристика» із спеціальності «медико-профілактична справа» не повною мірою відповідає стратегії подальшого розвитку профілактичної медицини. Із 21 типового завдання діяльності лише 4 відносяться до суто профілактичних. Ця невідповідність ускладнює на додипломному етапі формування гігієнічного мислення та системи практичних навичок, у ряді випадків не дозволяє лікарям-інтернам обґрунтовано впроваджувати профілактичні заходи на об'єктах державного санітарного нагляду.

Порівняльна характеристика типових навчальних планів підготовки лікарів-гігієністів у різні роки

Дисципліна	1960	1976	1989	1996	2002	2005
Загальна гігієна	181	108	121	–	243	–
Загальна гігієна з курсом радіаційної гігієни	54	107	48	138	54	45
Пропедевтика гігієни, радіаційна гігієна	–	–	–	338	108	–
Загальна гігієна та екологія	–	–	121	–	–	195
Гігієна харчування	263	192	330	150	108	90
Комунальна гігієна	333	214	384	196	216	90
Гігієна праці	357	224	371	136	135	90
Гігієна дітей та підлітків	244	140	320	96	135	90
Усього	1432	985	1695	1054	999	600

Освітньо-кваліфікаційні характеристики та освітньо-професійні програми для підготовки лікарів з лікувального, педіатричного та медико-профілактичного профілів передбачають не менше 30 % навчальних годин з кожної спеціальності. Цей 30% -вий критерій витримувався лише для підготовки спеціалістів з лікувальної справи (48–59 %), у підготовці лікарів з профілактики він становив 3–8 %, і, за даними [6], на сумарний бюджет гігієни та епідеміології передбачено лише 2,7 %. Обсяг навчальних годин з окремих гігієнічних дисциплін за кредитно-модульною системою зменшується в 2,4–3,9 раза. При цьому профільна гігієнічна підготовка передбачена лише на 6-му курсі, де за 10 занять студентам пропонується засвоїти всю програму з про-

значні проблеми спостерігаються і на етапі післядипломної освіти. Нині передбачена первинна спеціалізація лише за трьома спеціальностями – загальна гігієна, епідеміологія та бактеріологія, у той час як штатний розклад СЕС передбачає посади лікарів з комунальної гігієни, гігієни праці, гігієни харчування, гігієни дітей та підлітків, радіаційної гігієни, що створює проблеми головним лікарям СЕС при зарахуванні на ці посади молодих спеціалістів. Виникають матеріальні, моральні, психічні проблеми і у молодих спеціалістів, які після семи років навчання ще мусять проходити спеціалізацію за гігієнічним фахом на базах післядипломної освіти.

Таким чином, впровадження в медичних університетах кредитно-модульної системи

навчання повинно будуватися з урахуванням додипломної профілізації.

Концепція розвитку державної санітарно-епідеміологічної служби України на 2009–2013 рр., хоча і дещо запізнена, але вселяє надію на виправлення ситуації. Нею передбачається збільшення кількості годин на викладання профільних гігієнічних дисциплін і епідеміології, введення на 6-му курсі субордина-

тури за спеціальностями «комунальна гігієна», «радіаційна гігієна», «гігієна праці», «гігієна дітей та підлітків», «гігієна харчування», зміна структури питань для державного атестаційного іспиту «Крок-2», зміна іспиту після закінчення інтернатури з «Невідкладних станів» на «Гігієна, епідеміологія, невідкладні стани», удосконалення післядипломної освіти лікарів-гігієністів, епідеміологів.

Література

1. Пономаренко А. Принципи і стратегія розвитку держсанепідслужби України. СЕС. Проф. медицина 2008; 6: 12.
2. Лапушенко О.В., Москаленко В.Ф., Гончарук Є.Г. та ін. Стан вдосконалення підготовки лікарів-гігієністів та епідеміологів. Гігієнічна наука та практика на рубежі століть: Матер. XIV з'їзду гігієністів України. К., 2004; 1. 45–48.
3. Марзеев А.Н. Воспоминания санитарного врача. Переизд. За ред. А.М. Сердюка. К.: Деркул, 2008; 288 с.
4. Концепція розвитку державної санітарно-епідеміологічної служби України на 2009–2013 роки. К., 2008. 10 с.
5. Кундієв Ю. Переломне ставлення до служби. СЕС. Проф. медицина. 2008; 16: 16–17.
6. Гребняк М., Єрмаченко О., Грищенко С. Кредитно-модульна система позбавить службу професіоналів. СЕС. Проф. медицина 2008; 6: 30–35.
7. Козярін І. П., Івахно О. П. Актуальні проблеми післядипломної освіти лікарів з гігієни дітей та підлітків. Довкілля та здоров'я 2005; 1: 14–16.

ПОДГОТОВКА КАДРОВ ДЛЯ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ

В.В. Минухин, В.А. Коробчанский, К.М. Сокол, Н.А. Сидоренко

Внедрение кредитно-модульной системы в медицинских университетах приводит к потере профилитации в подготовке санитарных врачей. Концепция развития государственной санэпидслужбы вселяет надежду на исправление ситуации.

Ключевые слова: кредитно-модульная система, подготовка кадров, концепция развития санэпидслужбы.

PROFESSIONAL TRAINING FOR SANITARY-EPIDEMIOLOGIC SERVICE

V.V. Minukhin, V.A. Korobchanskyi, K.M. Sokol, M.O. Sidorenko

Introduction of credit-module system into medical universities results in loss of professional orientation in the training of sanitary inspectors. The concept of sanitary-epidemiologic service development gives hope for correction of the situation.

Key words: credit-module system, professional training, concept of sanitary-epidemiologic service development.

Поступила 31.03.09

ПРОФЕСОР ОЛЕНА ВІКТОРІВНА МІРОШНІЧЕНКО. ДО ДНЯ НАРОДЖЕННЯ



15 липня цього року відмітила свій ювілей професор кафедри гістології, цитології та ембріології Харківського національного медичного університету Олена Вікторівна Мірошніченко. Олена Вікторівна народилася в м. Краматорську Донецької області і після закінчення Краматорської середньої школи приїхала до Харкова, де вступила до медичного інституту. Після закінчення педіатричного факультету деякий час працювала лікарем-педіатром у 3-й міській лікарні Харкова.

Потім О.В. Мірошніченко вступила до аспірантури відділу гістофізіології Харківського НДІ ендокринології і хімії гормонів. Вона з успіхом захистила дисертацію на тему «Влияние интероцептивных сигналов с яичников на рост щитовидной железы». Її науковим керівником був доктор біологічних наук, проф. Б.В. Альошин. О.В. Мірошніченко є гідною ученицею і послідовним продовжувачем наукових ідей цього видатного вченого-гістолога, відомого фундаментальними працями в галузі нейроендокринології.

Після захисту дисертації Олена Вікторівна почала працювати на кафедрі гістології, цитології та ембріології ХНМУ. Тут вона пройшла шлях від асистента до професора.

Головне місце у творчому житті Олени Вікторівни займає викладацька діяльність. Вона бере активну участь у підготовці медичних кадрів. На високому методологічному рівні читає лекції з гістології, цитології і ембріології, відмінно володіє аудиторією, використовуючи як сучасні, так і традиційні методи. Вона – прекрасний педагог і талановитий лектор. Незважаючи на суворість вимог, Олена Вікторівна чуйно ставиться до студентів, завдяки чому здобула серед них авторитет і повагу.

Значним внеском в удосконалення методики викладання є створення навчального посібника «Мікроморфологія людини» в двох частинах. Автором 1-ї частини, виданої в 1993 р. російською та українською мовами, є О.В. Мірошніченко; 2-га частина (1994 р.) написана у співавторстві з проф. Є.Я. Панковим. У подальшому цей посібник виправлявся, доповнювався і видавався під редакцією С.Ю. Масловського та О.В. Мірошніченко.

Важливою стороною діяльності О.В. Мірошніченко є науково-дослідна робота. Олена Вікторівна успішно розвиває гістофізіологічний напрямок в науці, одним із основоположників якого був Б.В. Альошин. Більше 20 років вона є відповідальним виконавцем науково-дослідних робіт кафедри.

Олена Вікторівна – автор 152 друкованих робіт, із них 127 – наукового та 25 – методичного характеру. Неодноразово виступала з доповідями на міжнародних і українських з'їздах, конференціях. Під її керівництвом виконувалися дві кандидатські дисертації, вона була опонентом при захисті ряду дисертацій.

Двадцять сім років поспіль О.В. Мірошніченко була вченим секретарем Вченої ради ХНМУ.

За багаторічну успішну науково-педагогічну роботу рішенням Вченої ради ХНМУ від 01.09.08 р. О.В. Мірошніченко присуджено вчене звання «Заслужений професор ХНМУ». За сумлінну працю, особистий внесок у розвиток медичної освіти і науки, активну громадянську позицію вона тричі була нагороджена почесними грамотами Міністерства охорони здоров'я України.

Щиро вітаємо Олену Вікторівну з ювілеєм, бажаємо їй здоров'я, благополуччя, подальших творчих успіхів.

*Ректорат Харківського національного
медичного університету
Колектив кафедри гістології, цитології
та ембріології*

Авторам журнала

Требования к оформлению статей

1. Журнал принимает к публикации оригинальные и обзорные статьи по различным проблемам клинической и экспериментальной медицины.

2. Объем оригинальной статьи — не менее 5 и до 12 страниц текста, обзорных — до 15 страниц.

3. Статья подается в редакцию в двух распечатанных экземплярах и на диске в виде текстового файла.

4. Текстовый файл на диске должен иметь формат редактора Word или .rtf. Имя файла (латинскими буквами) должно соответствовать фамилии первого автора. Весь материал статьи должен содержаться в одном файле.

5. Текст статьи должен быть распечатан шрифтом Times New Roman (или другим), кегль 14, межстрочный интервал — полуторный. Одна страница распечатанного текста должна вмещать 60–65 знаков в строке, 28–30 строк на странице.

6. Рукопись подписывается всеми авторами.

7. На титульном листе работы должна находиться отметка руководителя учреждения, в котором выполнена работа, о разрешении на публикацию (заверяется печатью). К статье прилагается официальное направление от руководителя учреждения.

8. Оригинальные статьи пишутся по следующей схеме:

Название статьи

Авторы (И.О. Фамилия)

Университет (институт, академия)

Вступление (заголовком не выделяется)

Материал и методы исследований

Результаты исследований

Обсуждение результатов исследований

Выводы

Перспективность исследования

Список литературы — не менее 7 источников (в порядке упоминания в тексте; если авторов более четырех — указываются три фамилии, а потом «и др.», если четыре — то все четыре фамилии; обязательно дается название журнальной статьи)

Резюме с названием и фамилией автора, а также ключевые слова обязательно на **трех** языках — украинском, русском, английском.

9. Статья может быть написана на украинском или русском языке.

10. Текст статьи может быть иллюстрирован таблицами, графиками, схемами, диаграммами любой степени сложности, фотографиями микропрепаратов. Таблицы должны иметь вертикальную ориентацию и создаваться с помощью мастера таблиц (опция «Таблица — вставить таблицу» редактора Word), заголовок и номер (если их не менее двух). Формулы создаются с помощью редактора формул MS Equation, графики и диаграммы — с помощью MS Graph, MS Excel). Фотографии и другие растровые изображения представлять в оригинале и/или отдельными файлами TIFF, Photoshop EPS с разрешением не менее 300 dpi.

11. Текст статьи и все относящиеся к статье материалы должны быть тщательно выверены; цитаты, таблицы, иллюстрации, формулы, сведения о дозировках должны быть завизированы авторами на полях.

12. Дополнительно авторам необходимо сообщить о себе следующие сведения: фамилию, имя, отчество, место работы, должность, научную степень, ученое звание, тему выполненной (выполняемой) научной работы, домашний адрес и контактные телефоны, e-mail (распечатываются на отдельном листе и вносятся в файл).

Все статьи, представленные в редакцию, проходят редактирование и рецензирование. Редакция оставляет за собой право сокращать и корректировать текст статьи в части, не затрагивающей содержания работы. При необходимости статья может быть возвращена авторам для доработки или ответов на возникшие вопросы.

Журнал не принимает материалы, ранее опубликованные или поданные для публикации в другие печатные издания.

Адрес редакции: Украина, 61022, г. Харьков, пр. Ленина, 4, ХГМУ, учебно-лабораторный корпус, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, к. 48.

Тел.: (057) 707-73-00.

e-mail: ekm.kharkiv@mail.ru