

# ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

## ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ОПЕРАЦИОННОЙ ТРАВМЕ В УСЛОВИЯХ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Т.В. Звягинцева, К.Б. Герман*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучены показатели центральной гемодинамики на фоне обезболивания кетамин, пропифоллом, тиопенталом натрия, а также при хирургической травме на фоне тех же видов обезболивания в эксперименте. Установлен однонаправленный характер изменений ударного объема в том и другом случае. Обнаружено максимальное значение минутного объема сердца при наркозе тиопенталом натрия без операционной травмы, а при наркозе кетамин – с операционной травмой. Подтверждены кардиопротекторные свойства пропифола.

**Ключевые слова:** *показатели центральной гемодинамики, хирургическая травма, анестезия, стресс.*

Показатели сердечно-сосудистой системы являются одними из главных критериев, позволяющих судить об адекватности проведения анестезиологического пособия. Выяснение особенностей гемодинамики при операционной травме и различных видах обезболивания может решить выбор соответствующего анестезиологического пособия при хирургическом вмешательстве. Рутинные методы исследования недостаточно информативны для оценки работы сердечно-сосудистой системы в условиях наркоза и хирургической травмы [1]. Освоение современных методов исследования гемодинамики является актуальной задачей, решение которой позволит объективно и всесторонне оценить работу сердечно-сосудистой системы в эксперименте и клинике. Перспективным средством решения данной задачи представляется метод тетраполярной грудной реографии тела у мелких лабораторных животных [2]. В связи со сказанным целью данного исследования было изучение показателей центральной гемодинамики у крыс при операционной травме и различных видах обезболивания методом тетраполярной грудной реографии тела.

**Материал и методы.** Опыты проведены на 48 крысах-самцах линии Вистар массой 220–240 г. Моделью операционной травмы служила лапаротомия с дальнейшим послойным ушиванием раны. Все животные были разделены на 8 групп. Для исследования влияния анестезиологического пособия

на гемодинамические показатели крыс 1, 2 и 3-й групп внутрибрюшинно вводили следующие анестетики: тиопентал натрия в дозе 15 мг/кг, кетамин в дозе 7 мг/кг, пропифол в дозе 7–10 мг/кг соответственно для каждой группы. Для изучения влияния хирургической травмы в сочетании с теми же анестетиками на показатели сердечно-сосудистой системы животным 4, 5 и 6-й групп проводили лапаротомию. Показатели гемодинамики в 1, 2 и 3-й группах регистрировали после наступления хирургической стадии наркоза; в 4, 5 и 6-й группах – после наступления хирургической стадии наркоза и нанесения кожного разреза. В качестве контроля были взяты две группы животных, которым проводили эфирный наркоз (7-я группа) и лапаротомию под эфирным наркозом (8-я группа). Показатели центральной гемодинамики изучали с помощью системы «Рео-Сом», разработанной в Национальном аэрокосмическом университете «ХАИ». Система сертифицирована в Украине и имеет разрешение на медицинское применение. Всем животным делали тетраполярную грудную реографию (рис. 1, 2). Далее рассчитывали показатели ударного объема (УО) крови по формуле Кубичека [3]. Частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли по интервалу R–R электрокардиограммы, минутный объем сердца (МОС) – расчетным путем по общепринятым формулам. Опыты осуществляли в соответствии со Статутом Украинской ассо-

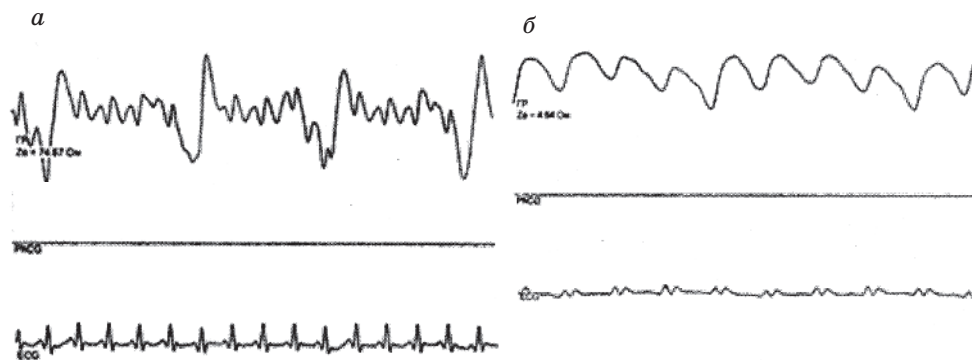


Рис. 1. Реовазограммы (верхняя кривая) при изучении показателей центральной гемодинамики у крыс на фоне обезболивания эфиром (а) и тиопенталом натрия (б)

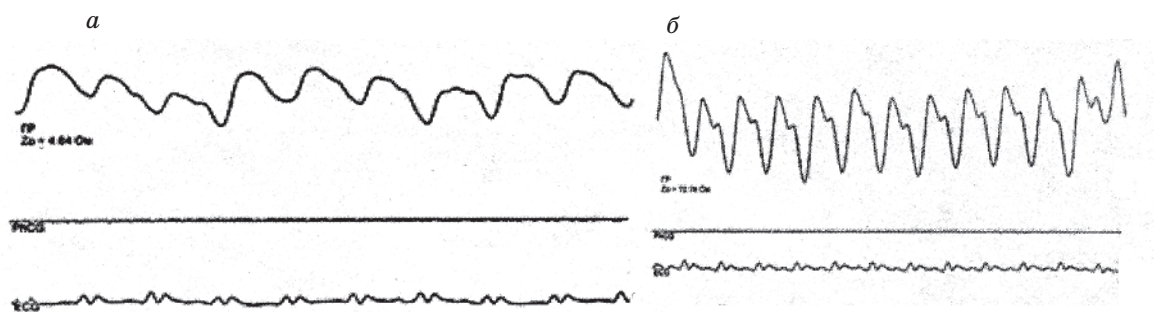


Рис. 2. Реовазограммы (верхняя кривая) при изучении показателей центральной гемодинамики у крыс на фоне обезболивания эфиром (а) и кетамином с моделированием хирургической травмы (б)

циации по биоэтике (1992), требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, директивами Совета Европейского экономического товарищества по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986), «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Полученные данные статистически обработали. Достоверность различий оценивали по тесту Манна-Уитни [4].

**Результаты и их обсуждение.** Выявлены изменения УО крови под влиянием обезболивания тиопенталом натрия в 1-й группе животных (рис. 3). Так, в контрольной груп-

пе показатели УО крови составили  $(0,232 \pm 0,007)$  мл, при наркозе тиопенталом натрия – 294 % от контроля. Уровень УО крови при наркозе кетамином, пропифолом был в пределах контрольных величин. УО крови в группах наркотизированных животных с нанесением операционной травмы менялся следующим образом. Максимальное увеличение наблюдалось при наркозе тиопенталом натрия, достоверно превышая контроль на 15 % (рис. 3). При наркозе кетамином и пропифолом показатели УО были в пределах контрольных величин.

Таким образом, изменения УО крови в экспериментальных группах без нанесения операционной травмы и с ней носят одинаковый характер: максимальный подъем отмечался в группе животных, наркотизированных тиопенталом натрия; при введении пропифола и кетамин показателями УО остались в пределах контрольных величин.

Установлено увеличение МОС у наркотизированных тиопенталом натрия животных в 4 раза по сравнению с контрольными величинами. При наркозе кетамином и пропифолом МОС находился в пределах колебаний контрольной группы. Анализ результатов МОС при различных видах обезболивания на фоне операционной травмы показал, что при наркозе кетамином показатель составил 277 % от контроля, при наркозе пропифолом

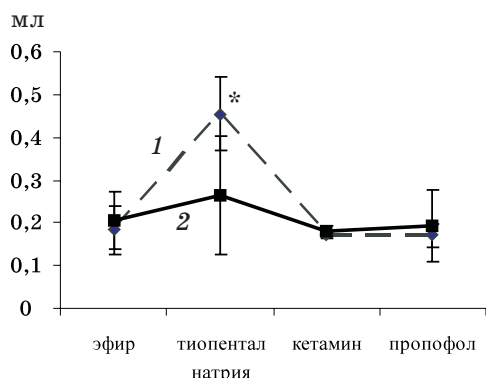


Рис 3. Показатели ударного объема крови у крыс при различных видах обезболивания (1) и при сочетании соответствующих видов обезболивания с хирургической травмой (2). \*  $p < 0,05$

и тиопенталом натрия увеличение оказалось не достоверным (рис. 4). Как следует из результатов эксперимента, пиковое значение МОС отмечалось при наркозе тиопенталом натрия без операционной травмы, в то время как при хирургической травме максимальное значение наблюдалось при наркозе кетаминном.

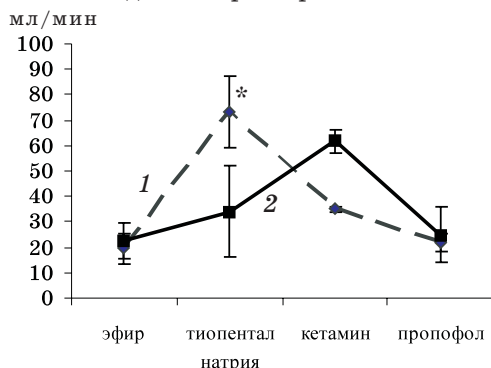


Рис. 4. Показатели минутного объема сердца у крыс при различных видах обезболивания (1) и при сочетании соответствующих видов обезболивания с хирургической травмой (2). \*  $p < 0,05$

Такой физиологический показатель центральной гемодинамики, как ударный объем крови, близок к контрольному при анестезии кетаминном и пропофолом, однако значительно выше контрольных величин в группе животных, которым вводился тиопентал

#### Литература

1. Шанин Ю.Н., Ливанов Г.А., Кайдаш А.И. и др. Поддерживающая терапия и оценка функционального состояния миокарда потенциальных доноров для гомотрансплантации сердца. Эксперим. хирургия и анестезиология 1969; 2: 34–37.
2. Ковалев Г.В., Грачев С.В., Никитин С.А. и др. Возрастные особенности центральной гемодинамики у крыс в норме по данным реографического исследования. Физиология и патология кровообращения. Чебоксары, 1985: 48–51.
3. Герасевич В.А. Компьютер для врача. СПб.: БХВ-Петербург, 2004. 512 с.
4. Костюченко А.Л., Дьяченко П.К. Внутривенный наркоз и антинаркотики. СПб.: Деан, 1998: 102–110.
5. Корячкин В.А., Страшнов В.И., Чуфаров В.Н. Клинические функциональные и лабораторные тесты в анестезиологии и интенсивной терапии. СПб.: Мед. изд-во, 2001: 64–69.

#### ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ПРИ ОПЕРАЦІЙНІЙ ТРАВМІ В УМОВАХ РІЗНИХ ВИДІВ ЗНЕБОЛЮВАННЯ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

*Т.В. Звягінцева, К.В. Герман*

Вивчено показники центральної гемодинаміки при знеболюванні кетаміном, пропофолом, тиопенталом натрію, а також при хірургічній травмі на фоні тих самих видів знеболювання в експерименті. Встановлено однонаправлений характер змін ударного об'єму в тому і в іншому випадку. Виявлено максимальне значення хвилинного об'єму серця при наркозі тиопенталом натрію без операційної травми, а при наркозі кетаміном – з операційною травмою. Підтверджено кардіопротекторні властивості пропофолу.

**Ключові слова:** показники центральної гемодинаміки, хірургічна травма, анестезія, стрес.

#### PARTICULARS OF INDEXES TO CENTRAL HEMODINAMICS IN OPERATIONIS TRAUMA AT CONDITIONS DIFFERENT ASPECTS ANESTHESIA IN EXPERIMENT

*T.V. Zvyagintseva, K.B. German*

The indexes of central hemodynamic by anesthesia of ketamin, propofol, thiopental natrium and of the surgical trauma on background of anesthesia in experiment were studied. Character of stroke volume variation both under anesthesia of ketamin, propofol, thiopental natrium with surgical trauma was the same. Under anesthesia of thiopental natrium without surgical trauma and under ketamin anesthesia with surgical trauma the quantity cardiac output significans were maximal. Propofols cardioprotector properties was confirmed.

**Key words:** indexes of central hemodynamic, surgical trauma, anesthesia, stress.

Поступила 21.11.05

## ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ ПРИ ОСТРОМ АСЕПТИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ

*Н.А. Клименко, Н.А. Шутова*

*Харьковский государственный медицинский университет*

В опытах на крысах показано, что при карагиненовом остром асептическом воспалении происходят фазные изменения содержания эозинофилов в экссудате, костном мозге и крови, свидетельствующие об их эмиграции в очаг, усилении эозинопоза и выхода из костного мозга в кровь, а также изменения функциональной активности эозинофилов очага и крови. Не прослеживается полного параллелизма между клеточными реакциями нейтрофилов и эозинофилов, активностью эозинофильной пероксидазы и притоком эозинофилов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что эозинофилы играют активную роль в остром неиммунном воспалении.

**Ключевые слова:** воспаление, эозинофильная реакция.

Роль эозинофилов в воспалении изучена недостаточно. Считается, что эозинофилы в основном вовлекаются в патогенез иммунных реакций, особенно опосредованных IgE, где основными клетками-мишенями являются базофилы и тучные клетки (ТК), с которыми эозинофилы находятся в реципрокных взаимоотношениях, по крайней мере на уровне дифференцировки [1–3]. Поэтому повышение количества эозинофилов в периферической крови и тканях наблюдается главным образом при аллергических реакциях и заболеваниях с выраженным иммунным компонентом – паразитарных, неопластических, системных заболеваниях соединительной ткани и др. [4–6].

Что касается течения воспаления, то считается, что эозинофильная реакция характерна преимущественно для хронического воспаления в связи с его продолжительностью, повторной тканевой деструкцией, обусловленной персистенцией инфекции, пролонгированной экспозицией с потенциально токсическими агентами, развитием аутоиммунного процесса. Все это создает условия для выраженного иммунного компонента [1, 7].

Вместе с тем типичность воспаления предполагает активное участие эозинофилов и в острых неиммунных воспалительных процессах как ТК, так и других воспалительных клеток. Для выяснения этого вопроса прежде всего необходимо исследование выраженности эозинофильной реакции – количества эозинофилов в экссудате, периферической крови, эозинопоза и функциональной активности эозинофилов. Поэтому целью нашего исследования было изучение эозинофильной реакции при остром асептическом воспалении.

**Методика.** Работа выполнена в осенне-зимний период в утренние часы на 78 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Моделью воспаления служил острый асептический перитонит, воспроизводимый внутрибрюшинным введением 5 мг  $\lambda$ -карагинена («Sigma», США) в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [8]. Все болезненные и стрессовые процедуры проводили под легкой эфирной анестезией. В разные сроки воспаления животных декапитировали под эфирным наркозом. В костном мозге бедра определяли общее количество кариоцитов (ОКК) и миелограмму, в экссудате и периферической крови – общее количество лейкоцитов (ОКЛ) и состав их популяций стандартными методами. Экссудат получали промыванием брюшной полости 5 мл охлажденного раствора Тироде, содержащего гепарин (5 ЕД/мл) [8]. О функциональной активности эозинофилов очага и периферической крови судили на основании активности эозинофильной пероксидазы (ЭПО), которую определяли цитохимически [9].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью методов вариационной статистики с использованием  $t$ -критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** В очаге в ранние сроки воспаления (5–30 мин) наблюдалась заметная тенденция к снижению количества эозинофилов по сравнению с контролем (табл. 1), по-видимому, за счет их дегрануляции и альтерации. Это происходило на фоне транзиторного снижения ОКЛ, лимфоцитов, тенденции к уменьшению числа моноцитов, но увеличения содержания нейтрофилов. К 3-му часу количество эозинофилов восстанавливалось, а к 6-му – имело выраженную тенденцию к увеличению (в 1,7 раза),

Таблиця 1. Лейкоциты экссудата ( $\times 10^6$  на брюшную полость) в динамике острого асептического перитонита у крыс ( $n=6$ ) ( $M \pm m$ )

Сроки исследования	ОКЛ	Нейтрофилы		Эозинофилы	Моноциты	Лимфоциты
		палочко-ядерные	сегментоядерные			
Контроль	48,75 $\pm$ 4,12	0,50 $\pm$ 0,00	6,70 $\pm$ 2,28	7,93 $\pm$ 4,66	3,04 $\pm$ 0,70	35,23 $\pm$ 5,04
5 мин	32,50 $\pm$ 3,58*	0,85 $\pm$ 0,26	21,28 $\pm$ 3,51*	3,16 $\pm$ 0,45	2,77 $\pm$ 0,66	9,23 $\pm$ 2,70 <sup>#</sup>
15 мин	52,00 $\pm$ 7,38	0,50 $\pm$ 0,11	22,42 $\pm$ 5,98*	5,10 $\pm$ 1,25	3,38 $\pm$ 1,56	21,32 $\pm$ 3,19*
30 мин	31,50 $\pm$ 5,04*	0,36 $\pm$ 0,04	10,35 $\pm$ 1,53	3,65 $\pm$ 0,73	1,68 $\pm$ 0,42	15,53 $\pm$ 4,12*
3 ч	79,25 $\pm$ 10,98*	2,14 $\pm$ 0,99	63,42 $\pm$ 10,00 <sup>#</sup>	6,33 $\pm$ 1,25	2,43 $\pm$ 0,89	5,38 $\pm$ 0,78 <sup>#</sup>
6 ч	131,58 $\pm$ 28,23*	2,60 $\pm$ 0,10	92,67 $\pm$ 22,18*	12,72 $\pm$ 3,51	8,45 $\pm$ 2,74	16,87 $\pm$ 3,57*
12 ч	114,50 $\pm$ 14,04 <sup>#</sup>	2,16 $\pm$ 0,36	84,60 $\pm$ 13,94*	8,27 $\pm$ 1,26	5,57 $\pm$ 1,14	14,18 $\pm$ 2,87 <sup>#</sup>
1 сут	83,83 $\pm$ 28,90	1,98 $\pm$ 0,67	72,07 $\pm$ 26,03 <sup>#</sup>	1,90 $\pm$ 0,52	4,87 $\pm$ 1,79	4,25 $\pm$ 1,03 <sup>#</sup>
2 сут	75,25 $\pm$ 10,55	1,70 $\pm$ 1,00	50,98 $\pm$ 8,01 <sup>#</sup>	2,15 $\pm$ 0,75	5,73 $\pm$ 1,47	16,95 $\pm$ 3,86*
3 сут	75,00 $\pm$ 10,14	2,73 $\pm$ 0,47	45,43 $\pm$ 5,98 <sup>#</sup>	5,32 $\pm$ 1,63	4,92 $\pm$ 1,16	17,93 $\pm$ 3,38*
5 сут	78,83 $\pm$ 11,94	0,82 $\pm$ 0,12	44,53 $\pm$ 8,96 <sup>#</sup>	4,95 $\pm$ 2,01	4,90 $\pm$ 0,88	18,58 $\pm$ 2,67*
7 сут	65,00 $\pm$ 3,57*	1,00 $\pm$ 0,20	30,83 $\pm$ 3,52 <sup>^</sup>	5,97 $\pm$ 1,98	5,47 $\pm$ 0,62*	22,38 $\pm$ 3,28
10 сут	70,83 $\pm$ 7,10*	0,55 $\pm$ 0,05	25,88 $\pm$ 3,80 <sup>#</sup>	4,75 $\pm$ 1,45	0,90 $\pm$ 0,23*	39,23 $\pm$ 2,63

Примечание. \*  $p < 0,05$ ; <sup>#</sup>  $p < 0,01$ ; <sup>^</sup>  $p < 0,001$  в сравнении с контролем. Здесь и в табл. 2–4.

что соответствовало пику ОКЛ, нейтрофилов и моноцитов. На 1-е сутки наблюдалось минимальное количество эозинофилов в очаге – более чем в 4 раза ниже контроля, в последующем оно возрастало относительно 1-х суток и до 10-х суток колебалось в близких пределах с пиками на 3-и и 7-е сутки. Эта динамика количества эозинофилов не совпала с таковой ОКЛ и нейтрофилов.

В костном мозге количество эозинофилов заметно возрастало на 2–10-е сутки с пиками на 2-е и особенно на 7-е (табл. 2). При этом на 2-е сутки оно соответствовало пикам ОКК и отдельных клеточных форм, свидетельствующим об активации гемопоэза, а на 7-е сутки – повторному увеличению ОКК, по-видимому, связанному с развитием гиперплазии костного мозга, характерной для воспаления в это время [10]. Динамика количества эозинофилов не совпала с таковой ОКК и нейтрофилов до первых суток.

В периферической крови количество эозинофилов имело тенденцию к уменьшению на 6-й и 12-й час, к увеличению на 1-е, 3-и и 5-е сутки и достоверно увеличивалось на 7-е сутки (табл. 3). Количество нейтрофилов на 6-й и 12-й час достоверно возрастало. Увеличение количества эозинофилов на 1-е сутки совпадало с пиком увеличения количества ОКЛ и количества отдельных лейкоцитарных форм, на 3-и и 7-е – с повторным увеличением ОКЛ. Увеличение ОКЛ на 3-й час, видимо, связано с поступлением лейкоцитов

из костномозгового резервного пула, в это время ОКК в костном мозге уменьшалось: на 1-е и 3-и сутки – в связи с активацией кроветворения, на 7-е – с развитием гиперплазии костного мозга.

Активность ЭПО в эозинофилах экссудата (табл. 4) заметно возрастала на 5–30-ю минуту, 12-й час и 10-е сутки и снижалась на 3-й час и 2-е сутки. Первый пик увеличения активности ЭПО, наблюдавшийся на фоне уменьшения количества эозинофилов в очаге, по-видимому, связан с активацией клеток. Изменения активности ЭПО не совпадали с изменениями притока эозинофилов в очаг. Как известно, в нейтрофилах ферменты синтезируются при образовании клеток в костном мозге и затем высвобождаются при дегрануляции, в эозинофилах же и в период пребывания их в тканях происходит накопление гранул [9].

Активность ЭПО в эозинофилах крови (табл. 4) падала на 5–30-ю минуту, затем восстанавливалась и имела тенденцию к повышению на 3-й, 12-й час и 1-е сутки, повторно снижалась на 3-и и возрастала на 7-е сутки, что не совпадало с притоком эозинофилов из костного мозга в кровь.

Таким образом, при остром неиммунном воспалении происходят фазные изменения содержания эозинофилов в экссудате, костном мозге и крови, свидетельствующие об их эмиграции в очаг, усилении гемопоэза и выхода из костного мозга в кровь, а также

Таблица 2. Показатели костномозгового кроветворения ( $\times 10^6$  на бедро)

Сроки исследования	ОКК	Бластные клетки	Нейтрофилы	
			палочкоядерные	сегментоядерные
Контроль	40,00 $\pm$ 1,45	0,40 $\pm$ 0,07	8,30 $\pm$ 0,66	11,60 $\pm$ 0,47
3 ч	36,00 $\pm$ 0,95 <sup>#</sup>	0,54 $\pm$ 0,03 <sup>^</sup>	1,70 $\pm$ 0,32 <sup>^</sup>	8,20 $\pm$ 0,71 <sup>*</sup>
6 ч	58,00 $\pm$ 2,13 <sup>#</sup>	0,29 $\pm$ 0,19	3,90 $\pm$ 0,18 <sup>^</sup>	14,90 $\pm$ 0,77 <sup>#</sup>
12 ч	69,00 $\pm$ 6,79 <sup>#</sup>	0,34 $\pm$ 0,21	9,10 $\pm$ 0,74	25,20 $\pm$ 3,15 <sup>#</sup>
1 сут	54,00 $\pm$ 2,62 <sup>#</sup>	0,27 $\pm$ 0,07 <sup>#</sup>	6,10 $\pm$ 1,90	14,20 $\pm$ 1,47 <sup>*</sup>
2 сут	98,00 $\pm$ 3,17 <sup>^</sup>	0,98 $\pm$ 0,50	8,40 $\pm$ 1,20 <sup>^</sup>	29,10 $\pm$ 3,15 <sup>^</sup>
3 сут	60,00 $\pm$ 7,22 <sup>#</sup>	0,90 $\pm$ 0,39	7,50 $\pm$ 2,10	20,30 $\pm$ 1,75 <sup>#</sup>
5 сут	81,00 $\pm$ 1,10 <sup>^</sup>	0,40 $\pm$ 0,43	15,60 $\pm$ 1,40 <sup>#</sup>	24,70 $\pm$ 4,08 <sup>^</sup>
7 сут	103,90 $\pm$ 2,96 <sup>#</sup>	1,80 $\pm$ 0,30	14,30 $\pm$ 1,90 <sup>#</sup>	32,10 $\pm$ 2,40 <sup>*</sup>
10 сут	79,00 $\pm$ 2,96 <sup>^</sup>	0,79 $\pm$ 0,30	14,30 $\pm$ 1,70 <sup>#</sup>	32,10 $\pm$ 2,10 <sup>^</sup>

Таблица 3. Лейкоциты периферической крови ( $\times 10^9$ /л) в динамике острого асептического перитонита у крыс (n=6) (M $\pm$ m)

Сроки исследования	ОКЛ	Нейтрофилы		Эозинофилы	Моноциты	Лимфоциты
		палочкоядерные	сегментоядерные			
Контроль	5,57 $\pm$ 0,70	0,07 $\pm$ 0,02	1,60 $\pm$ 0,14	0,26 $\pm$ 0,08	0,20 $\pm$ 0,04	3,45 $\pm$ 0,56
5 мин	5,68 $\pm$ 0,62	0,06 $\pm$ 0,01	1,73 $\pm$ 0,18	0,31 $\pm$ 0,05	0,28 $\pm$ 0,03	3,29 $\pm$ 0,41
15 мин	6,38 $\pm$ 0,38	0,06 $\pm$ 0,00	2,15 $\pm$ 0,28	0,45 $\pm$ 0,07	0,26 $\pm$ 0,04	3,44 $\pm$ 0,19
30 мин	6,33 $\pm$ 0,38	0,07 $\pm$ 0,01	1,80 $\pm$ 0,27	0,51 $\pm$ 0,09	0,51 $\pm$ 0,07 <sup>#</sup>	2,93 $\pm$ 0,52
3 ч	11,20 $\pm$ 3,19	0,27 $\pm$ 0,12	6,25 $\pm$ 2,52	0,52 $\pm$ 0,19	0,31 $\pm$ 0,06	3,87 $\pm$ 0,77
6 ч	6,83 $\pm$ 1,21	0,17 $\pm$ 0,04 <sup>#</sup>	4,12 $\pm$ 0,87 <sup>*</sup>	0,12 $\pm$ 0,02	0,33 $\pm$ 0,08	2,07 $\pm$ 0,29
12 ч	7,07 $\pm$ 0,73	0,18 $\pm$ 0,04 <sup>#</sup>	4,63 $\pm$ 0,54 <sup>#</sup>	0,12 $\pm$ 0,03	0,28 $\pm$ 0,05	1,82 $\pm$ 0,35 <sup>*</sup>
1 сут	10,62 $\pm$ 1,32 <sup>*</sup>	0,24 $\pm$ 0,06 <sup>*</sup>	5,80 $\pm$ 0,63 <sup>#</sup>	0,41 $\pm$ 0,14	0,40 $\pm$ 0,09	3,68 $\pm$ 0,64
2 сут	6,65 $\pm$ 0,52	0,10 $\pm$ 0,02	2,75 $\pm$ 0,47	0,23 $\pm$ 0,05	0,43 $\pm$ 0,08 <sup>*</sup>	3,10 $\pm$ 0,29
3 сут	13,73 $\pm$ 2,35 <sup>*</sup>	0,19 $\pm$ 0,07	4,98 $\pm$ 0,98 <sup>*</sup>	0,58 $\pm$ 0,17	0,65 $\pm$ 0,13 <sup>*</sup>	7,52 $\pm$ 1,31 <sup>*</sup>
5 сут	8,87 $\pm$ 2,20	0,09 $\pm$ 0,02	2,55 $\pm$ 0,79	0,63 $\pm$ 0,19	0,31 $\pm$ 0,11	5,48 $\pm$ 1,45
7 сут	9,80 $\pm$ 1,81	0,14 $\pm$ 0,03	3,89 $\pm$ 0,89 <sup>*</sup>	0,59 $\pm$ 0,11 <sup>*</sup>	0,52 $\pm$ 0,11 <sup>*</sup>	4,62 $\pm$ 1,44
10 сут	10,13 $\pm$ 1,57 <sup>*</sup>	0,08 $\pm$ 0,01	1,83 $\pm$ 0,35	0,29 $\pm$ 0,09	0,62 $\pm$ 0,13 <sup>*</sup>	7,27 $\pm$ 1,25 <sup>*</sup>

изменения функциональной активности эозинофилов очага и крови. По полученным результатам не прослеживается полного параллелизма между клеточными реакциями нейтрофилов и эозинофилов, активностью ЭПО и притоком эозинофилов. Показано, что нейтрофилы угнетают ферментативную активность ЭПО, а ЭПО повышает адгезивность нейтрофилов [9]. Известно также, что эозинофилы живут дольше, чем нейтрофилы: продолжительность жизни эозинофилов и нейтрофилов в крови – 2 дня/10 ч, в тканях – 4–10/1–2 дня соответственно [10]. Кроме того, как указывалось, зрелые эозинофилы, в отличие от нейтрофилов, способны к дальней-

шему синтезу гранул. Все это позволяет полагать, что эозинофилы играют активную роль в остром неиммунном воспалении.

Эффекторные функции эозинофилов связаны прежде всего с наличием в них и, видимо, выработкой ими при активации целого спектра цитотоксических ферментов, таких как главный основной белок (МВР), эозинофильный катионный белок, ЭПО и эозинофильный нейротоксин, оказывающих выраженное повреждающее действие на клетки микробов, эпителия, особенно слизистых оболочек, на эндотелий сосудов и систему гемостаза и играющих, таким образом, важную роль в лизисе микроорганизмов и вто-

в динамике острого асептического перитонита у крыс ( $n=6$ ) ( $M \pm m$ )

Эозинофилы	Моноциты	Лимфоциты	Эритроидные клетки
3,10±0,35	2,34±0,02	5,78±0,18	8,90±0,36
3,90±0,56	2,46±0,04 <sup>#</sup>	6,80±0,47 <sup>#</sup>	12,20±0,59 <sup>^</sup>
4,40±0,42 <sup>#</sup>	5,84±0,02 <sup>#</sup>	9,80±0,45 <sup>^</sup>	18,80±1,20 <sup>^</sup>
4,20±0,15	6,63±0,02 <sup>^</sup>	9,10±1,30 <sup>^</sup>	14,60±1,95 <sup>^</sup>
4,20±0,59 <sup>#</sup>	1,86±0,12 <sup>^</sup>	11,30±1,15 <sup>^</sup>	13,20±0,71 <sup>^</sup>
6,90±1,80 <sup>^</sup>	2,10±0,25 <sup>^</sup>	11,10±0,14 <sup>^</sup>	34,10±1,90 <sup>^</sup>
4,30±0,19 <sup>#</sup>	3,10±0,29 <sup>#</sup>	7,30±1,20	22,30±3,80 <sup>^</sup>
5,20±1,08 <sup>^</sup>	3,60±0,19 <sup>^</sup>	6,80±2,20	24,60±1,86 <sup>^</sup>
11,80±1,07 <sup>#</sup>	0,83±0,07 <sup>#</sup>	5,10±0,19 <sup>*</sup>	34,10±1,42 <sup>#</sup>
8,46±1,12 <sup>^</sup>	1,83±0,12 <sup>#</sup>	6,40±0,90	8,35±1,26 <sup>^</sup>

Таблица 4. Активность эозинофильной пероксидазы в эозинофилах экссудата и периферической крови в динамике острого асептического перитонита у крыс ( $n=6$ ) ( $M \pm m$ )

Сроки исследования	Экссудат	Кровь
Контроль	2,27±0,06	2,09±0,06
5 мин	2,80±0,03 <sup>^</sup>	1,80±0,05 <sup>#</sup>
15 мин	2,80±0,02 <sup>^</sup>	1,81±0,03 <sup>#</sup>
30 мин	2,73±0,05 <sup>^</sup>	1,62±0,05 <sup>^</sup>
3 ч	2,11±0,02	2,21±0,09
6 ч	2,39±0,10	2,12±0,07
12 ч	2,57±0,05 <sup>*</sup>	2,36±0,14
1 сут	2,30±0,10	2,23±0,04
2 сут	2,04±0,08	2,07±0,11
3 сут	2,23±0,04	1,85±0,09 <sup>*</sup>
5 сут	2,17±0,04	2,13±0,08
7 сут	2,30±0,08	2,37±0,07 <sup>#</sup>
10 сут	2,48±0,04 <sup>*</sup>	2,12±0,05

ричной альтерации. ЭПО очень активна в повреждении опухолевых клеток и ТК. МВР вторичных гранул эозинофилов вызывает

высвобождение гистамина из ТК и базофилов и связывается с гепарином, нейтрализуя его антикоагулянтную активность. В то же время МВР захватывается ТК, вероятно, как способ нейтрализации МВР в очаге воспаления. Эозинофильный катионный белок также связывается с гепарином и нейтрализует его антикоагулянтную активность [11]. К эффекторным функциям эозинофилов относят и продукцию ими при активации других воспалительных медиаторов производных фосфолипидов, прежде всего лейкотриенов С4 и фактора активации тромбоцитов [12], а также ПГЕ1 и ПГЕ2, сильных ингибиторов высвобождения гистамина [13, 14].

Эозинофилы содержат ряд других ферментов, включая гистаминазу. Ферменты, обнаруженные в эозинофилах, могут нейтрализовать не только гистамин, но и лейкотриены, фактор активации тромбоцитов и др., то есть ряд медиаторов воспаления, продуцируемых ТК, и, таким образом, эозинофилы могут снижать тяжесть воспалительных явлений [12, 15]. Следствием действия ферментов эозинофилов, как предполагают, являются такие процессы, как васкулит, пристеночный фибропластический эндокардит, а также нарушения плазменного гомеостаза, которые осуществляются через кинин-каликреиновую систему [1].

### Литература

1. Гриншпун Л.Д., Виноградова Ю.Е. Эозинофилы и гиперэозинофилии. Терап. архив 1983; 55, 10: 147–153.
2. Tanno V., Bienenstock J., Richardson M. et al. Reciprocal regulation of human basophil and eosinophil differentiation by separate T-cell-derived factors. Exp. Hematol. 1987; 158, 1: 24–33.
3. Kurup V.P., Kumar A., Choi H. et al. Effect of anticytokine antibodies in aspergillus fumigatus induced IgE production and eosinophilia in a murine model of ABPA. Allerg. Clin. Immunol. 1992; 89, P. 1, 2: 213.
4. Жигиль И.М., Нагорнюк В.Т., Леви С.В. Эозинофилия: Симптом или заболевание? Днепропетровск: Промінь, 1999. 92 с.

5. *Venge P., Godard P., Bousquet J. et al.* The eosinophil. *Adv. Clin. Allergol. Immunol.* 1992; 7: 175–184.
6. *Venge P.* The eosinophil granulocyte in allergic inflammation. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1993; 4, 4: 19–24.
7. *Fernvik E.* Eosinophilic inflammation in asthma. *Allergy* 1996; 51, 10: 697–705.
8. *Клименко Н.А.* Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1993; 116, 9: 249–253.
9. *Zabucchi G., Menegazzi R., Cramer R. et al.* Mutual influence between eosinophil peroxidase (EPO) and neutrophils: neutrophils reversibly inhibit EPO enzymatic activity and EPO increases neutrophil adhesiveness. *Immunology* 1990; 69, 4: 580–587.
10. *Immunology and inflammation: basic mechanisms and clinical consequences.* Ed. by Leonard H. Sigal, Yacov Ron. New York: McGraw-Hill, 1994. 805 p.
11. *Randa I., Gerald J., Franklyn G. et al.* Interaction of eosinophil cationic proteins with synthetic lipid bilayers: mechanisms for toxicity. *Allerg. Clin. Immunol.* 1992; 89, 1, P. 2: 295.
12. *Фассахов Р.С.* Эозинофильный лейкоцит как ключевая клетка воспаления при атопической бронхиальной астме. *Патол. физиол. и эксперим. терапия* 1999; 1: 22–24.
13. *Gleich G.J., Adolphson C.R.* The eosinophil leukocyte: structure and function. *Adv. Immunol.* 1986; 39: 177–210.
14. *Gleich G.J.* Current understanding of eosinophil function. *Hosp. Pract.* 1988; 14: 97–119.
15. *Носова Л.И.* Межклеточные взаимодействия эозинофилов и эндотелиоцитов костного мозга крыс при облучении. *Докл. АН Украины* 1993; 3: 171–174.

#### ЕОЗИНОФІЛЬНА РЕАКЦІЯ ПРИ ГОСТРОМУ АСЕПТИЧНОМУ ЗАПАЛЕННІ

*М.О. Клименко, Н.А. Шутова*

В досліджах на щурах показано, що при карагіненовому гострому асептичному запаленні відбуваються фазні зміни вмісту еозинофілів в екссудаті, кістковому мозку та крові, які свідчать про їх еміграцію у вогнище запалення, посилення еозинопоезу, виходу з кісткового мозку до крові, а також зміни функціональної активності еозинофілів вогнища і крові. Не простежується повного паралелізму між клітинними реакціями нейтрофілів і еозинофілів, активністю еозинофільної пероксидази і впливом еозинофілів. Отримані результати свідчать про те, що еозинофіли відіграють активну роль в гострому неімунному запаленні.

**Ключові слова:** запалення, еозинофільна реакція.

#### EOSINOPHIL REACTION AT THE CARRAGENAN-INDUCED ACUTE ASEPTIC INFLAMMATION

*N.A. Klimenko, N.A. Shutova*

In experiments on rats it is shown, that at the carragenan-induced acute aseptic inflammation there are phase changes in eosinophil numbers in exsudate, bone marrow and blood, testifying to their emigration into the inflammatory focus, increased eosinopoiesis and efflux from the bone marrow into the blood, as well as changes in functional activity of eosinophils of inflammatory focus and blood. There is no complete correspondence between the cellular reactions of neutrophils and eosinophils, as well as the eosinophil peroxidase activity and the influx of eosinophils. The results testify to active role of eosinophils in the acute immune inflammation.

**Key words:** inflammation, eosinophil reaction.

*Поступила 29.06.05*

## НЕФЕРМЕНТАТИВНА ЛАНКА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В РІЗНІ СТАДІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ПРЕПАРАТУ «КРІОХОР»

*М.О. Клименко, Н.П. Субота, Л.Г. Нетюхайло\**

*Харківський державний медичний університет*

*\*Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава*

Досліджена динаміка показників неферментативної ланки антиоксидантної системи в крові щурів при експериментальній опіковій хворобі і введенні препарату «Кріохор», отриманого із хоріона людини 10 тижнів гестації у вигляді екстракту. Показано, що застосування кріохору значно збільшувало активність аскорбінової кислоти і -токоферолу при опіковій хворобі в усі терміни дослідження (з 1-ї години до 28-ї доби), що відповідає стадіям шоку, ранньої і пізньої токсемії та септикотоксемії.

**Ключові слова:** експериментальна опікова хвороба, кріохор.

Активізація вільнорадикального окиснення біомолекул клітин є провідним механізмом розвитку великої кількості захворювань [1–7], зокрема опікової хвороби. Тому до лікувального комплексу при опіковій хворобі необхідно включати препарати, що мають антиоксидантну дію.

Розвиток кріогенних технологій за останні 10 років значно підсилив інтерес практичної медицини до використання екстремально низьких температур [8, 9]. В Інституті проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (м. Харків) розроблено біотехнологічний процес отримання кріоконсервованих препаратів з хоріона людини і отримано препарат, який одержав назву «Кріохор». Є дані про те, що «Кріохор» має антиоксидантну дію [10], проте відомості про цю дію в умовах експериментальної опікової хвороби (ЕОХ) відсутні.

Метою дослідження було вивчити стан неферментативної ланки антиоксидантної системи (АОС) в різні стадії ЕОХ при застосуванні кріохору.

**Матеріал і методи.** Експерименти виконано на 286 щурах-самцях лінії Вістар масою 200–220 г. Опікову хворобу моделювали за методом [11] шляхом занурення епільованої поверхні шкіри задньої кінцівки тварин в гарячу воду ( $t = 70\text{--}75^\circ\text{C}$ ) під легким ефірним наркозом, протягом 7 с. Розмір ділянки uszkodження визначали в залежності від площі шкірного покриву, яка в середньому становила 12–15 % поверхні тіла тварини. Площу ураження розраховували за допомогою спеціальної таблиці [12]. Гістологічне дослідження uszkodженої шкіри свідчило, що при зазначених умовах утворювався опік IIIA-B ступеня, який, згідно з сучас-

ними уявленнями, є стандартною моделлю розвитку опікової хвороби в експерименті [13]. Щурів декапітували через 1, 6, 12 год та 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 21 і 28 діб, що, за сучасними уявленнями [13], відповідає стадіям шоку, ранньої і пізньої токсемії та септикотоксемії. Контролем були інтактні щури. Для того щоб мати уяву про стан неферментативного антиоксидантного захисту в організмі тварин при ЕОХ, визначали вміст аскорбінової кислоти [14] і рівень  $\alpha$ -токоферолу в крові [15]. Кріохор вводили внутрішньом'язово у дозі 1 мл. Контрольним тваринам вводили 1 мл 0,9% -вого розчину NaCl. Вивчали також вплив препарату на показники неферментативних антиокисників у здорових тварин (без опікової хвороби).

Отримані результати статистично обробили.

**Результати та їх обговорення.** Введення кріохору здоровим тваринам суттєво не впливає на вміст аскорбінової кислоти та вміст  $\alpha$ -токоферолу (таблиця). Вміст аскорбінової кислоти суттєво зменшувався лише на 2-гу та 5-ту добу після відтворення опіку (стадія опікового шоку); при введенні кріохору на фоні ЕОХ він зменшувався на 2-гу добу в 1,34 раза, а на 5-ту добу в 1,2 раза порівняно з контролем (рис. 1). Це, напевно, пояснюється тим, що у щурів присутня повна ферментна система біосинтезу аскорбінової кислоти (вітаміну С) з альдонової кислоти, яка може утворюватися при відновленні глюкуронової кислоти. Вміст  $\alpha$ -токоферолу зазнавав більш суттєвих змін: він знижувався протягом більш довшого періоду, а саме з 6-ї години після відтворення опіку (стадія опікового шоку) і залишався на тому ж рівні до 14-ї доби включно (стадія токсемії та

Вміст аскорбінової кислоти (АК)  
і  $\alpha$ -токоферолу при введенні препарату  
«Кріохор» здоровим тваринам ( $x \pm Sx$ )

Термін дослідження, доба	АК, мкмоль/л	$\alpha$ -токоферол, ммоль/л
0,04	0,379 $\pm$ 0,035	0,340 $\pm$ 0,035
0,25	0,358 $\pm$ 0,036	0,345 $\pm$ 0,034
0,5	0,354 $\pm$ 0,030	0,358 $\pm$ 0,044
1	0,342 $\pm$ 0,040	0,358 $\pm$ 0,034
2	0,423 $\pm$ 0,038	0,340 $\pm$ 0,033
3	0,354 $\pm$ 0,036	0,378 $\pm$ 0,034
5	0,362 $\pm$ 0,037	0,335 $\pm$ 0,030
7	0,354 $\pm$ 0,038	0,345 $\pm$ 0,044
10	0,366 $\pm$ 0,028	0,343 $\pm$ 0,034
14	0,366 $\pm$ 0,026	0,343 $\pm$ 0,034
21	0,370 $\pm$ 0,025	0,350 $\pm$ 0,029
28	0,370 $\pm$ 0,027	0,380 $\pm$ 0,028
Контроль	0,377 $\pm$ 0,043	0,338 $\pm$ 0,030

септикотоксемії), рис. 2, при цьому слід відмітити два піки зниження – на 5-ту та 14-ту добу. Отже, має місце різке зниження активності неферментативної ланки АОС крові, особливо вмісту  $\alpha$ -токоферолу.

Аскорбінова кислота є водорозчинною, а  $\alpha$ -токоферол гідрофобною сполуками, дія яких призводить до зниження швидкості утворення вільних радикалів і зменшення концентрації продуктів реакцій, що протікають з участю радикалів [16]. Ефекти аскорбату значною мірою зумовлені його впливом на інтенсивність перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Аскорбат необхідний для нормального розвитку організму тому, що підвищує ефективність його адаптації до несприятливих впливів зовнішнього середовища, а також прискорює процеси регенерації [17] і має відношення до гідроксилювання проліну у складі колагену [17, 18].  $\alpha$ -токоферол належить до природних антиокисників, він здатний перехоплювати вільні радикали в ліпідній фазі клітинної мембрани внаслідок того, що  $\alpha$ -токоферол фіксований у гідрофобному шарі мембрани. Проте він не-

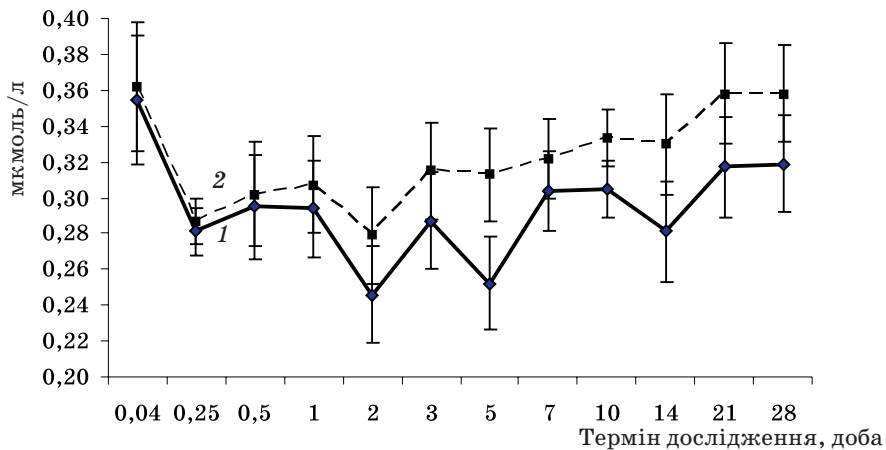


Рис. 1. Вміст аскорбінової кислоти в крові щурів при експериментальній опіковій хворобі (1) та лікуванні кріохором (2)

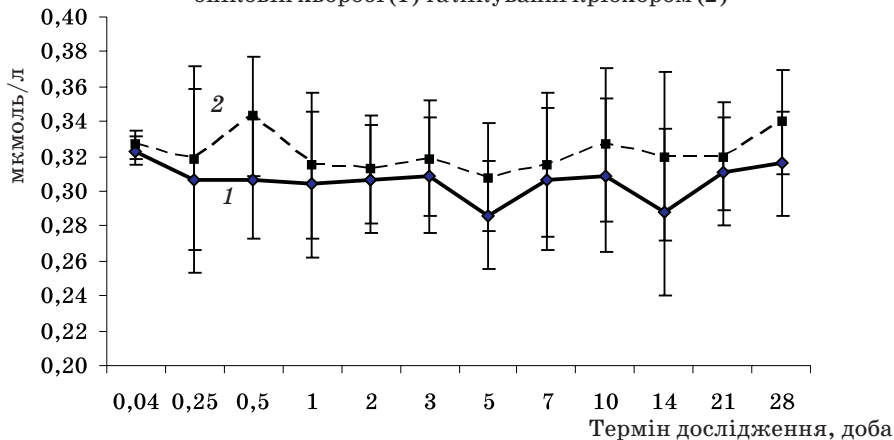


Рис. 2. Рівень  $\alpha$ -токоферолу в крові щурів при експериментальній опіковій хворобі (1) та лікуванні кріохором (2)

ефективний при видаленні вільних радикалів до атаки ними ліпідних мембран на відміну від антиоксидантних ферментативних систем, які діють на стадії ініціювання ПОЛ і запобігають утворенню найбільш сильних окисників та ініціаторів вільнорадикального окиснення [19].

Токоферол є природним інгібітором гідроксильних і ліпідних радикалів і вважається ендogenous антиоксидантом. Він забезпечує більш ніж 60 % антиоксидантної активності крові. Вітамін Е – високоактивний антирадикальний антиоксидант. Доведено, що  $\alpha$ -токоферол шляхом інгібіції пероксидного окиснення ліпідів здійснює стабілізуючий вплив на біологічні мембрани. Також було виявлено, що  $\alpha$ -токоферол здатний інгібувати фосфоліпазу А, яка є каталізатором процесу пероксидації. Але вітамін Е самостійно не здатний стабілізувати процес пероксидації. Він діє спільно з іншими антиоксидантами гідрофільної і ферментної природи. Експериментальні дослідження виявили значне зменшення вмісту вітаміну Е в крові при ЕОХ.

Основним субстратом для ПОЛ є поліненасичені жирнокислотні залишки фосфоліпідів мембран. Процес ПОЛ починається зі стадії ініціації. При цьому відбувається взаємодія активних форм кисню з ненасиченими жирними кислотами в молекулі ліпиду. Головний продукт цієї стадії – ліпідний алкільний радикал. Цей радикал необхідний для наступної стадії – подовження і розгалуження ланцюга. Він вступає у взаємодію з киснем, утворюючи перекисний радикал, який разом з новою молекулою субстрату генерує гідропероксид і новий радикал. Отже, відбувається накопичення перекисів, а кількість утворених внаслідок ініціації радикалів залишається незмінною. У подальшому відбувається розгалуження ланцюга, в результаті чого кількість вільних радикалів може зрости лавиноподібно. Однак необмеженого накопичення радикалів не відбувається внаслідок розриву ланцюга [20].

Вільні радикали є найбільш небезпечними для ліпідів, які містять подвійні зв'язки. Один – єдиний вільний радикал – може індукувати ланцюг окиснення, який розповсюджується, що включає декілька кроків, які повторюються: атака на кон'югований подвійний зв'язок із утворенням ліпідного перекису; руйнування перекису, яке призводить до формування кон'югованих дієнів, або (після атаки іншого радикала) руйнування жирнокислотного залишку і звільнення досить високоактивного малонового діальдегіду. Під час руйнування ліпідних гідроперексидів формується нова радикальна молекула – гідроксирадикал. Процес продовжує-

ться, залишаючи за собою ушкоджені ліпіди та все той же вільний радикал, який «перескакує» від однієї жирної кислоти до іншої. Відповідно організм повинен зупинити це розповсюдження, для чого потрібно знайти з'єднання, яке б сформувало стабільний вільний радикал, що не атакує залишки вільних жирних кислот, які знаходяться поруч. До таких з'єднань належать токофероли, які включають вітамін Е. Вони формують вільні радикали, більш стабільні, ніж ліпідні гідроперекиси, і ланцюгова реакція ушкодження ліпідів зупиняється (це антиоксиданти, що гасять або зупиняють процес розповсюдження). Проте подібні з'єднання все ще є вільними радикалами, і їх необхідно відновити, щоб знешкодити неспарений електрон. Єдиний можливий кандидат виконати це завдання – вітамін С – розміщується у водяному середовищі (і є одноелектронним відновником, а не гасителем). Задачу переносу електрону із ліпідного ядра в оточуюче водне середовище виконує кофермент Q (убіхінон), який також формує стабільний вільний радикал від взаємодії з радикальною формою вітаміну Е, а потім транспортує цей радикал до вітаміну С. Вітамін С трансформується в аскорбат і дегідроаскорбат, і, таким чином, повністю завершується процес передачі вільних радикалів. Все це свідчить, що АОС в організмі є досить складною, тому досить низька ймовірність того, що захворювання виникає внаслідок дефіциту одного вітаміну [16].

Прийом антиоксидантів дозволить відновити баланс, і вільні радикали не зможуть звільнюватися із ушкодженого мітохондріального дихального ланцюга і не будуть викликати додаткових ушкоджень. Антиоксиданти, які застосовують внутрішньо, опиняться там, де вони найбільш потрібні, а не в жировій тканині (у випадку жиророзчинних вітамінів), або будуть просто виведені (у випадку водорозчинних вітамінів) [16, 21, 22].

Для стимуляції метаболічних і регенеративних процесів надається перевага препаратам із антиоксидантною дією. Такі препарати не тільки прискорюють метаболічні і регенеративні процеси, вони мають протизапальні властивості. Введення біопрепарату «Кріохор» тваринам на фоні ЕОХ сприяло нормалізації досліджуваних показників АОС (рис. 1 та 2), що свідчить про антиоксидантні властивості препарату і співпадає з даними [10].

Отже, введення препарату хоріона у вигляді кріоекстракту сприяє підвищенню активності неферментативної ланки антиоксидантної системи в усі терміни опікової хво-

роби. Це дозволяє рекомендувати подальше вивчення препарату з метою застосування

його у клінічній практиці при лікуванні опікової хвороби.

### Література

1. Григорова И.А., Дубовская С.С., Наврузов М.Б. Динамика показателей оксидантно-антиоксидантной системы и состояние ферментативной активности у больных в остром периоде церебрального ишемического инсульта. Медицина сегодня и завтра 2004; 1: 148–152.
2. Григорова И.А., Некрасова Н.А. Состояние оксидантно-антиоксидантной системы у лиц молодого возраста в отдаленном периоде закрытой черепно-мозговой травмы. Там же: 161–166.
3. Давидова Н.В., Мещишен І.Ф. Вплив екстракту родіоли рідкої на стан оксидантно-антиоксидантної системи шлунка щурів за умов експериментального виразкоутворення. Клін. та експерим. патологія 2004; 3, 1: 25–28.
4. Ельский В.Н., Колесникова С.В., Заведя Т.Л. и др. Роль липидной пероксидации на органном и субклеточном уровнях в патогенезе полиорганной недостаточности в динамике раннего периода травматической болезни. Клін. та експерим. патологія 2004; 3, 2, Ч. 2: 334–335.
5. Назарян Р.С., Нікітченко Ю.В. Динаміка впливу нераціонального харчування на ферментативну та неферментативну антиоксидантну активність крові щурів у хронічному експерименті. Медицина сегодня и завтра 2004; 1: 50–53.
6. Ray G., Batra S., Shukla N.K. et al. Lipid peroxidation, free radical production and antioxidant status in breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 2000; 59, 2: 163–170.
7. Сащук М.М. Інтраімунні особливості відстрочених показників стану вільнорадикальних процесів та антиоксидантного захисту в щурів з неповною глобальною ішемією мозку. Клін. та експерим. патологія 2004; 3, 2, Ч. 2: 340–342.
8. Марченко В.С., Бабійчук В.Г., Ломакін І.І. та ін. Механізми лікувальної дії інтенсивної кріотерапії. Там само: 491.
9. Шепітько В.І., Стецюк Є.В., Цебржинський О.І. Прооксидантно-антиоксидантна система плаценти при різних режимах низькотемпературного збереження. Там само: 489–490.
10. Пітько В.А. Нові підходи в лікуванні жінок з підгострими запальними захворюваннями придатків матки: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Харків, 2001. 36 с.
11. Довганський А.П. Матеріали к патогенезу ожогової хвороби: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Кишинев, 1971. 32 с.
12. Кочетыгов Н.И. Ожоговая болезнь. Л.: Медицина, 1973. 244 с.
13. Пасечка Н.В. Морфологія кишки при опіковій хворобі та після корекції ентеросорбентами: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. К., 1996. 47 с.
14. Roe I.H., Kueter C.A. The determination of ascorbic acid in the blood and write thorough the 2–4-dinitrophenylhydrazine derivation of dehydroascorbic acid. J. Biol. Chem. 1943; 147: 399.
15. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т. Минск: Беларусь, 2000. Т. 2. 463 с.
16. Плавинский С.Л., Плавинская С.И. Роль антиоксидантов в лечении и профилактике заболеваний. Рос. семейный врач 2004; 8, 2: 65–75.
17. Халмурадов А.Г., Тоцкий В.Н. Механизмы транспорта аскорбиновой кислоты через биологические мембраны. Укр. биохим. журн. 1982; 54, 1: 96–105.
18. Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. Л.: Медицина, 1969. 375 с.
19. Шакиров Д.Ф., Еникеев Д.А. Состояние системы перекисного окисления липидов в организме экспериментальных животных после воздействия циклических углеводов. Пат. физиология и эксперим. терапия 2003; 1: 26–28.
20. Нагорна В.Ф., Мухтожова М.З. Комплексна терапія фетоплацентарної недостатності при гестозі. Одеськ. мед. журн. 2004; 1(81): 98–102.
21. Кучма І.Л. Вплив антиоксидантів на ефективність еритропоєтинотерапії анемії у хворих із хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на програмному гемодіалізі. Вісн. наук. досліджень 2004; 2: 13.
22. Robertson W. The biochemical role of ascorbic acid in connective tissue. Annu. N. Y. Acad. Sci. 1961; 92, 1: 159–168.

### НЕФЕРМЕНТАТИВНОЕ ЗВЕНО АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В РАЗНЫЕ СТАДИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРЕПАРАТА «КРИОХОР»

**Н.А. Клименко, Н.П. Субота, Л.Г. Нетюхайло**

Исследована динамика показателей неферментативного звена антиоксидантной системы в крови крыс при экспериментальной ожоговой болезни и введении препарата «Криохор», полученного из хорiona человека 10 недель гестации в виде экстракта. Показано, что применение криохора значительно увеличивало активность аскорбиновой кислоты и  $\alpha$ -токоферола при ожоговой болезни во все сроки исследования (с 1-го часа до 28-х суток), что соответствует стадиям шока, ранней и поздней токсемии и септикотоксемии.

**Ключевые слова:** экспериментальная ожоговая болезнь, криохор.

## NON-ENZYMATIC SECTION OF ANTIOXIDATIVE SYSTEM AT DIFFERENT STAGES OF EXPERIMENTAL BURN DISEASE WITH APPLICATION OF «CRIOHOR»

*N.O. Klimenko, N.P. Subota, L.G. Netyukhailo*

Dynamics of non-enzymatic section of antioxidative system parameters in blood of rats was studied at experimental burn disease and application of Criohor obtained from human horion of 10 weeks of gestation as an extract. Application of Criohor significantly enhanced activity of ascorbic acid and  $\alpha$ -tocopherol at burn disease at all stages of the research (from 1 hour to 28 days), that corresponds to the stages of shock, early and late toxemia and septicotoxemia.

**Key words:** *experimental burn disease, Criohor.*

Поступила 07.12.05

ДОСЛІДЖЕННЯ АНГІОПРОТЕКТОРНИХ  
І ЦУКРОЗНИЖУЮЧИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ  
РЕКОМБІНАНТНОЇ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ  
ПРИ ДИТИЗОНОВОМУ ДІАБЕТІ У КРОЛІВ*Л.В. Деримедвідь, І.П. Бухтіарова**Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

Досліджено вплив препарату рекомбінантної супероксиддисмутази (СОД) та токоферолу ацетату на стан глюкозного та антиоксидантного гомеостазу при експериментальному дитизоновому цукровому діабеті у кролів. Встановлено, що при застосуванні рекомбінантної СОД у дослідних тварин вірогідно зменшується інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення і покращуються показники вуглеводного обміну. Отримані дані є важливими для обґрунтування використання антиоксидантів у комплексній терапії цукрового діабету.

**Ключові слова:** *експериментальний дитизоновий діабет, супероксиддисмутаза, антиоксидантний захист.*

Однією з актуальних проблем сучасної ендокринології є проблема адекватної корекції цукрового діабету (ЦД) та його ускладнень. За оцінками експертів ВООЗ, кількість хворих на ЦД у 2000 р. становила 151 млн, до 2010 р. сягне 221 млн, а до 2025 р. до 330 млн [1–4]. За останні 10 років кількість хворих на ЦД в Україні збільшилась більш ніж у 1,5 раза і складає близько 1 млн чоловік [1]. В патогенезі ускладнень діабету важливу роль відіграють такі фактори, як гіперглікемія та її наслідки (формування продуктів прискороного глікозилювання, оксидативний стрес і внутрішньоклітинне накопичення сорбітолу), гіпертензія, дисліпідемія та реологічні порушення [1, 5–10]. Діабетична мікроангіопатія стає причиною розвитку ретино- та нейропатії [2–6].

Одним із механізмів розвитку ангіопатичних розладів при ЦД є надмірна активація процесів вільнорадикального окиснення (ВРО) [2–5, 8–17]. В даний час цей процес розглядається як універсальний механізм, що об'єднує основні біохімічні шляхи токсичного впливу гіперглікемії на судини [6, 18]. Індукований гіперглікемією оксидативний стрес спричиняє ендотеліальні дисфункції, активацію тромбоцитів і моноцитів,

проліферацію гладко-м'язових волокон, що призводить до розвитку діабетичних ангіопатій [5, 12].

Головна роль в антиоксидантному захисті клітин відводиться ферменту – супероксиддисмутазі (СОД), яка, дисмутуючи супероксидний аніон-радикал ( $O_2^-$ ), перетворює його в менш реакційно-спроможний перекис водню. СОД є єдиним серед відомих антиоксидантних ферментів, що безпосередньо забезпечує обрив вільнорадикальних реакцій у клітинах аеробних організмів на так званій «нульовій» стадії ВРО [12, 17]. Відомо, що активність антиоксидантних ферментів за умов хронічної гіперглікемії може знижуватися внаслідок їх неферментативного глікозилювання [12, 17]. Метою даної роботи було дослідження ангіопротекторної та цукрознижуючої активності рекомбінантної СОД (СОД<sub>rec</sub>), отриманої методом генної інженерії з культури штаму дріжджів – продуцентів *Sacharomycess cerevisie Y-213Ч*, у Санкт-Петербурзькому ВАТ «РЭСБИО» при модельному дитизоновому діабеті у кролів [12]. Як відомо, дитизон являє собою 8-гідроксисбензопридин, здатний утворювати хелатні комплекси з цинком та індукувати інсулінзалеж-

ний ЦД [18]. Для пояснення розвитку інсулінової недостатності під впливом дитизону сформульована «цинкова теорія», згідно з якою цинк взаємодіє з означеним діабетогенним чинником, утворюючи токсичні комплекси, що призводить до незворотних деструктивних змін в панкреатичних  $\beta$ -клітинах. Більшість досліджень свідчать про те, що цинк бере активну участь у процесах синтезу, депонування та секреції інсуліну і в основному знаходиться в секреторних гранулах  $\beta$ -клітин. Вважають, що іони цинку сприяють перетворенню проінсуліну в інсулін і виведенню гормону у вигляді стійкої кристалічної форми цинк-інсулін [1, 18].

**Матеріал і методи.** Дитизоновий діабет (абсолютна інсулінова недостатність) індукували на самцях кролів породи шиншила масою 2,3–2,7 кг внутрішньочеревним введенням дитизону в дозі 35 мг/кг маси тіла [19]. До груп тварин з ЦД були включені кролі, у яких базальна глікемія перевищувала 14 ммоль/л. СОД<sub>rec</sub> вводили внутрішньом'язово в дозі 65 мг/кг (ЕД<sub>50</sub> за антиокислювальною дією) двічі на добу протягом 2 міс. Токоферолу ацетат (препарат порівняння за антиокислювальною дією) вводили в дозі 50 мг/кг внутрішньом'язово в аналогічному режимі. Контрольна група тварин отримувала за аналогічною схемою плацебо (ізотонічний розчин NaCl). Стан глюкозного гомеостазу оцінювали за показниками базальної глікемії. Рівень альбумінурії визначали імуноферментним методом [19]. Інтенсивність процесів ВРО (за рівнем ТБК-активного продукту та дієнових кон'югат, ДК) вивчали за загальноприйнятими методами [19]. Отриманий матеріал статистично обробили [19].

**Результати та їх обговорення.** Проведений експеримент показав, що у кролів, які одержували плацебо, протягом 2 міс після індукції діабету зберігалася виразна базальна гіперглікемія (понад 20 ммоль/л), рис. 1. Встановлено, що 4-тижневе застосування СОД<sub>rec</sub> не призводить до суттєвого поліпшення толерантності до вуглеводів і функції панкреатичних  $\beta$ -клітин, про що свідчила відсутність достовірних змін в показниках базальної гіперглікемії. В той же час вже через 6 тижнів після введення СОД<sub>rec</sub> відмічалось зниження базальної гіперглікемії на 36 % відносно вихідного рівня, яке посилювалось протягом останніх двох тижнів та досягло 57 % через 2 міс від початку експерименту. Токоферолу ацетат протягом перших 4 тижнів майже не впливав на показники базальної глікемії, а починаючи з 7-го тижня на фоні застосування токоферолу починалось зменшення глікемії, яке на 8-й тиждень досягло 65 % від початкового рівня.

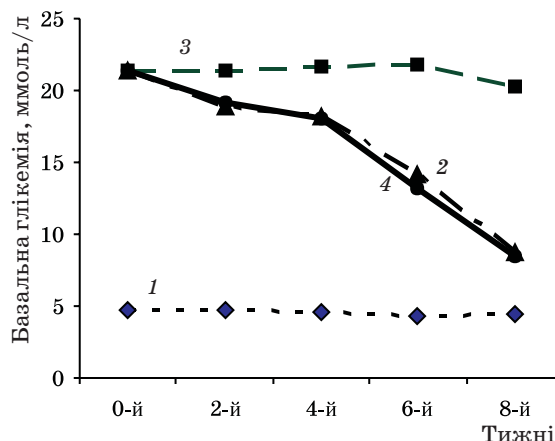


Рис. 1. Вплив рекомбінантної супероксиддисмутази на рівень базальної глікемії у кролів з діабетом у порівнянні  $\alpha$ -токоферолу ацетатом: 1 – інтактний контроль; 2 – діабет + токоферолу ацетат; 3 – діабет + плацебо; 4 – діабет + СОД<sub>rec</sub>.

Виявлений позитивний ефект препарату СОД на глюкозний гомеостаз у діабетичних тварин співпадає з експериментальними даними про поліпшення глікемічного контролю при введенні вітаміну Е [12], а також результатами інших досліджень, в яких спостерігали зниження гіперглікемії та інсулінорезистентності при хронічному застосуванні вітамінів Е та С у хворих на ЦД 2-го типу [7].

Припускають, що антигіперглікемічний ефект зазначених антиоксидантних препаратів реалізується через зниження інтенсивності ВРО, що, з однієї сторони, призводить до поліпшення дії інсуліну, з іншої – підвищує в панкреатичних  $\beta$ -клітинах співвідношення відновленого глутатіону до окисного, що грає важливу роль у регуляції секреції інсуліну [2, 11, 12, 14, 16].

Одним із ранніх прогностичних факторів клінічної діабетичної нефропатії та серцево-судинної патології у хворих на ЦД є підвищення концентрації альбуміну в сечі в межах 30–300 мг на добу (мікроальбумінурія). Збільшення проникності клубочкових капілярів виникає внаслідок зростання гломерулярного капілярного тиску та втрати негативного заряду на базальній мембрані мікросудин, що призводить до виходу негативно зарядженого альбуміну в позасудинне русло [18]. У нашому дослідженні через 2 міс після ін'єкції дитизону в експериментальних тварин з ЦД спостерігається збільшення рівня альбумінурії у 6,8 раза в порівнянні з інтактними тваринами, що є підтвердженням наявності діабетичної нефропатії.

Застосування препарату СОД<sub>rec</sub> протягом 2 міс призводило до зниження альбумінурії у 3,8 раза в порівнянні з діабетичним кон-

тролем ( $p < 0,05$ ), що свідчить про ренопротекторний ефект СОД<sub>rec</sub>. При застосуванні  $\alpha$ -токоферолу рівень альбумінурії зменшився у 2,3 раза у порівнянні з контролем (нелікований ЦД), що значно вище, чим при застосуванні СОД<sub>rec</sub>.

Як свідчать дані експерименту, при дитизоновому діабеті у кролів спостерігається активація процесів ВРО. Так, через 1 міс від початку введення дитизону рівень ТБК-активного продукту зріс у 1,5 раза, вміст ДК – у 1,34 раза. До кінця терміну формування патології (через 2 міс) рівень ТБК-активного продукту виріс у 2,8 раза, ДК – у 1,8 раза (таблиця).

Застосування СОД<sub>rec</sub> і  $\alpha$ -токоферолу ацетату при модельному ЦД привело до зниження інтенсивності процесів ВРО і підвищенню

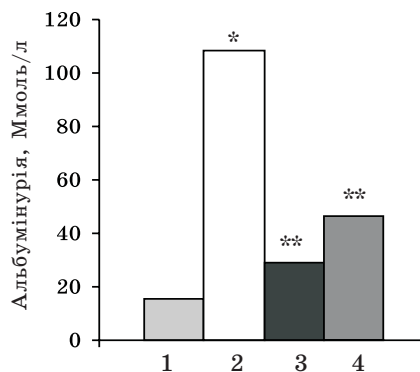


Рис. 2. Рівень альбумінурії у тварин з ЦД при застосуванні СОД<sub>rec</sub>: 1 – інтактні тварини; 2 – ЦД; 3 – ЦД + СОД<sub>rec</sub>; 4 – ЦД + токоферолу ацетат.  $p < 0,05$ ; вірогідно у порівнянні \* з інтактними тваринами; \*\* з тваринами з ЦД

*Інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення при експериментальному цукровому діабеті під впливом СОД<sub>rec</sub> ( $x \pm Sx$ )*

Термін спостереження	Показник, мккат/л	Групи тварин			
		інтактні	контроль (ЦД)	з токоферолу ацетатом	з СОД <sub>rec</sub>
Вихідний рівень	ТБК-активний продукт	3,60±0,56	3,78±0,63	3,41±0,51	3,91±0,61
	ДК	103,2±8,2	108,5±5,3	100,7±2,5	105,7±3,7
1,5 міс	ТБК-активний продукт	3,2±0,5	5,24±0,58*^	4,64±0,52	4,26±0,42
	ДК	98,1±3,2	123,10±3,62*^	109,21±3,40*^	99,31±3,60*^
3 міс	ТБК-активний продукт	3,31±0,22	10,30±0,72*^	6,54±0,5*^	4,84±0,40*^
	ДК	82,3±5,4	183,70±6,73*^	112,8±8,4#	94,8±7,3#

Примітка.  $p < 0,05$ ; вірогідно у порівнянні \* з інтактними тваринами; # з контрольними тваринами; ^ з вихідним рівнем групи.

активності АОС. Так, на фоні використання Содгес рівень ТБК-активного продукту у тварин з експериментальним діабетом зменшився в 1,24 раза (через 1 міс) і 1,7 раза (через 2 міс), а рівень ДК зменшився в 1,23 і 1,7 раза відповідно. Застосування  $\alpha$ -токоферолу ацетату зменшило рівень ТБК-активного продукту в 1,2 раза (через 1 міс) і в 1,5 раза (через 2 міс), а рівень ДК зменшився відповідно в 1,14 і 1,6 раза. Отже, за ступенем пригнічення ВРО при дитизоновому діабеті у кролів активність препаратів розташовувалась у такій послідовності: СОД<sub>rec</sub> >  $\alpha$ -токоферолу ацетат. Аналогічною була і дія препаратів на показники альбумінурії (непрямий маркер нефропатії) і глікемії (рис. 1 та 2). На наш погляд, отримані результати зумовлені тим, що СОД перетворює супероксидний аніон-радикал в менш реакційноспроможний перекис водню [2–4, 12–17] і цим захищає клітини від пошкодження. Останнє підтверджується більш виразною (в порівнянні з токоферолу ацетатом) нормалізацією під впливом антиоксидантів показників глікозного гомеостазу та змен-

шенням інтенсивності процесів ВРО (як жиророзчинні сполуки токоферолу здатні в ліпідному шарі мембран вступати в окисно-відновлювальні реакції й обривати ланцюг перекисного окиснення ненасичених жирних кислот [11]).

**Висновки**

1. При цукровому діабеті спостерігається підвищення активності процесів вільнорадикального окиснення.
  2. Застосування рекомбінантної СОД зменшує інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення та покращує показники глікозного гомеостазу.
  3. Порівняльний аналіз дії рекомбінантної СОД та токоферолу ацетату показав однотипність їхньої дії, однак дія СОД була вище, ніж у референс-препараті.
  4. Гіпоглікемічна, ангиопротекторна та антиокислювальна дія рекомбінантної СОД спостерігається при її застосуванні у дозі, в 770 разів меншій, ніж токоферолу ацетату.
- Подальше вивчення впливу рекомбінантної СОД на процеси вільнорадикального окис-

снення та глюкозного гомеостазу дозволить знайти нові шляхи АО-захисту хворих на цук-

ровий діабет і значно підвищити ефективність лікування та профілактики захворювання.

### Література

1. Полтораєк В.В., Горбенко Н.І. Сучасна концепція пероральної фармакотерапії цукрового діабету та його судинних ускладнень. Клін. фармація 1999; 3, 2: 31–41.
2. King H., Aubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes 1995–2025: prevalence numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998; 21: 1414–31.
3. Kuypenhoven J.P., Meinders A.E. Oxidative stress and diabetes mellitus. Pathogenesis of long-term complications. Europ. J. Internal. Medicine 1999; 10, 1: 9–19.
4. Nishikawa T., Edelstein D., Brownlee M. The missing link: a single unifying mechanism for diabetic complications. Kidney Int. 2000; 58 (Suppl. 77): S26–S30.
5. Горбенко Н.І. Молекулярні механізми розвитку діабетических мікроангіопатій і їх фармакологіческа корекція. Вопросы биол. медицины и фармацевт. химии 2000; 1: 17–23.
6. Горбенко Н.І. Современные аспекты фармакологической коррекции гипергликемии у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом (тип 2). Эксперим. и клин. фармакол. 1999; 62, 5: 71–78.
7. Сторек К. Окислительный стресс и макрососудистые осложнения сахарного диабета 2-го типа. Диабетология 2001; 16: 1–3.
8. Dabrowski A. et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of caerulein-induced acute pancreatitis. Eur. Parmacol. 1999; 377, 1: 215.
9. Jacob S., Ruus P., Hermann R. et al. Oral administration of RAC-alpha-lipoic acid modulates insulin sensitivity in patients with type-2 diabetes mellitus: a placebo-controlled pilot trial. Free Radic. Biol. Med. 1999 Aug.; 27 (3–4): 309–314.
10. Paolisso G., Giugliano D. Oxidative stress and insulin action: is there a relationship? Diabetologia 1996; 3: 357.
11. Бобырева Л.Е. Антиоксиданты в комплексной терапии диабетических ангиопатий. Эксперим. и клин. фармакол. 1998; 61, 1: 74–80.
12. Стефанов А.В., Деримедведь Л.В., Чурилова И.В. и др. Клинико-экспериментальное обоснование применения препаратов супероксиддисмутазы в медицине. Харьков: Изд-во НФаУ «Золотые страницы», 2004. 288 с.
13. Aruoma O.I., Kauer H., Halliwell B. Oxygen free radicals and human diseases. J. R. Soc. Health. 1991; 111: 172–177.
14. Bast A., Haenen G.R.R.M., Doelman C.J.A. Oxidants and antioxidants: State of the art. Am. J. Med. 1991; (Suppl. 3C, 2S–13S): 258–264.
15. Fridovich I., Davies K.J.A., Ursini F. et al. The Oxygen Paradox. Cleup University Press, Padova, Italy, 1995: 19–22.
16. Gngliano D., Ceriello A., Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. Diabetes Care 1997; 19, 3: 257–267.
17. International conference on SUPEROXIDE DISMUTASE: Recent Advances and Clinical Application. ABSTRACTS. Institut Pasteur. Paris, May 14–15, 1998. 125 p.
18. Полтораєк В.В., Горбенко Н.І., Гладких А.И., Иванова О.В. Влияние витамина Е на развитие нефропатии у кроликов с дитизоновым диабетом. Пробл. эндокринолог. 2000; 46, 6: 41–44.
19. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. К.: Авіценна, 2001. 528 с.

### ИССЛЕДОВАНИЕ АНГИОПРОТЕКТОРНЫХ И САХАРОСНИЖАЮЩИХ СВОЙСТВ РЕКОМБИНАНТНОЙ СУПЕРОКСИДИДИСМУТАЗЫ ПРИ ДИТИЗОНОВОМ ДИАБЕТЕ У КРОЛЕЙ

*Л.В. Деримедведь, И.П. Бухтиярова*

Исследовано влияние препарата рекомбинантной супероксиддисмутазы (СОД) и токоферола ацетата на состояние глюкозного и антиоксидантного гомеостазу при экспериментальном дитизоновом сахарном диабете у кроликов. Установлено, что при применении рекомбинантной СОД к исследуемым животным, вероятно, уменьшится интенсивность процессов свободнорадикального окисления и улучшатся показатели углеродного обмена. Полученные данные являются важными для обоснования использования антиоксидантов в комплексной терапии сахарного диабета.

**Ключевые слова:** экспериментальный дитизоновый диабет, супероксиддисмутаза, антиоксидантная защита.

### RESEARCH OF ANGIOPROTECTION AND HYPOGLIKEMIC PROPERTIES OF RECOMBINANT SUPEROXIDEDISMUTASE AT DITIZONIC DIABETES MELLITUS AT RABBITES

*L.V. Derimedved, I.P. Bouhtiarova*

The influence of preparation of the recombinant SOD and tocopheroli acetate on the state of glychemic and antioxidant homeostasis at experimental ditizonic diabetes mellitus at rabbits is devoted. It is set, that at application of recombinant SOD at the experimental animals for certain intensity of processes of free radicals oxidation diminishes and gets better indexes of carbohydrate exchange. Finding allows recommend the use of antioxidant in complex therapy of diabetes mellitus.

**Key words:** experimental ditizonic diabetes, superoxidedismutase, antioxidation defense.

Поступила 08.12.05

## ІЗООСМОЛЯРНА ГІПЕРГІДРАТАЦІЯ: ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЗМІН ГОРМОНАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ І ПАРАМЕТРІВ ГЕМОСТАЗУ

*В.І. Швець*

*Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці*

Встановлено, що в умовах ізоосмолярної гіпергідратації концентрація в крові ангіотензину II зменшується, рівень антидіуретичного гормону знижується, а плазмова концентрація  $\alpha$ -передсердного натрійуретичного пептиду підвищується. Останній виявляє потужний негативний взаємозв'язок з показниками функціональної активності тромбоцитів, тоді як концентрація антидіуретичного гормону позитивно корелює з відсотком адгезивних тромбоцитів та індексом їх спонтанної агрегації.

**Ключові слова:** ізоосмолярна гіпергідратація, гормони, гемостаз.

Проблема регуляції агрегатного стану крові традиційно знаходиться в центрі уваги багатьох дослідників у зв'язку з порушеннями гемостазу не тільки при патології крові, але й при різноманітних захворюваннях внутрішніх органів. Останніми роками уточнено механізми тромбоцитарно-судинного гемостазу [1], роль фактора фон Вілебранда в експансії тромбоцитарного тромбу [2], з'ясовані механізми експресії гена інгібітора-1 активатора плазміногену [3], сформовані нові погляди на молекулярні механізми згортання крові і фібринолізу [4, 5], розвинуто уявлення про функціональну систему гемостазу [6], з'являються окремі повідомлення про спряженість систем регуляції водно-сольового обміну і згортання крові [7]. Проте останній аспект проблеми взаємодії системи регуляції агрегатного стану крові з іншими функціональними системами організму вивчений недостатньо. Особливо це стосується питання спряженості процесів регуляції водно-сольового обміну і гемокоагуляції в умовах змін параметрів об'ємного гомеостазу.

**Матеріал і методи.** Дослідження виконано на 30 самцях білих щурів масою 140–160 г. Збільшення об'єму циркулюючої крові у тварин дослідної групи (15 щурів) здійснювали під нембуталовим наркозом (40 мг/кг маси тіла) шляхом введення в яремну вену 0,9%-вого розчину натрію хлориду в кількості 2 % від маси тіла. Тваринам контрольної групи (15 щурів) проводили ті самі етапи операції, але розчин натрію хлориду в яремну вену не вводили. Через 30 хв у всіх щурів кров збирали з черевної аорти силіконованим шприцом під нембуталовим наркозом (40 мг/кг маси тіла), стабілізували цитратом натрію, послідовно центрифугували при 16 та 50 с<sup>-1</sup>,

відокремлюючи плазму від еритроцитів. Стан гормональних систем регуляції водно-сольового обміну оцінювали на підставі радіоімунного визначення концентрацій в плазмі крові ангіотензину II (Buhlmann Lab. AG., Швейцарія), вазопресину (Buhlmann Lab. AG., Швейцарія) і  $\alpha$ -передсердного натрійуретичного пептиду (Alpha Rat Atrial Natriuretic Polipeptide, Peninsula Lab. Inc., США). Стан тромбоцитарної ланки первинного гемостазу аналізували за відсотком адгезивних тромбоцитів та індексом їх спонтанної агрегації. Коагуляційний потенціал крові (час рекальцифікації плазми, протромбіновий і тромбіновий час, активований парціальний тромбoplastиновий час) досліджували за допомогою наборів реактивів фірми «Simko Ltd.» (Україна). Статистичну обробку отриманих результатів виконували з використанням t-критерію Стьюдента.

**Результати та їх обговорення.** Отримані результати наведені в таблиці. Як видно із даних таблиці, у щурів зі збільшенням об'єму циркулюючої крові концентрація в крові ангіотензину II зменшувалась на 35,6 %, рівень антидіуретичного гормону знижувався у 2,7 раза, тоді як концентрація в плазмі крові  $\alpha$ -передсердного натрійуретичного пептиду ( $\alpha$ -ПНП), навпаки, підвищувалась на 27,1 %. Отже, в умовах ізоосмолярної гіпергідратації перебудова гормональної регуляції водно-сольового обміну спрямована на виведення з організму надлишків води та іонів натрію.

Кількість тромбоцитів у тварин дослідної групи зменшувалась на 20,1 %, адгезивних тромбоцитів – на 30,2 %, однак індекс спонтанної агрегації тромбоцитів достовірних змін не зазнавав. Аналіз часових параметрів,

*Зміни показників гормональної регуляції водно-сольового обміну і гемостазу у щурів зі збільшенням об'єму циркулюючої крові ( $x \pm Sx$ )*

Показник	Контроль (n=15)	Збільшення ОЦК (n=15)	p
Концентрація в крові, пг/мл			
ангіотензину II	17,51±1,91	11,28±0,86	<0,01
вазопресину	3,43±0,38	1,26±0,10	<0,001
$\alpha$ -ПНП	111,80±6,39	142,10±9,69	<0,02
Кількість тромбоцитів, тис.	547,80±19,42	437,90±15,43	<0,001
Кількість адгезивних тромбоцитів, %	3,18±0,40	2,22±0,16	<0,05
Індекс спонтанної агрегації тромбоцитів, %	26,20±2,56	23,45±1,96	>0,4
Час рекальцифікації, с	75,71±2,36	59,20±3,31	<0,001
Активованій парціальний тромбопластиновий час, с	32,03±1,75	27,31±1,35	<0,05
Протромбіновий час, с	18,96±0,66	13,91±1,11	<0,001
Тромбіновий час, с	11,79±0,80	8,00±0,52	<0,001

*Примітка.*  $\alpha$ -ПНП – передсердний натрійуретичний пептид.

які характеризують вторинний гемостаз, показав, що час рекальцифікації плазми крові у щурів дослідної групи зменшувався на 21,8 %, активований парціальний тромбопластиновий час – на 14,7 %, протромбіновий час – на 26,6 %, тромбіновий час – на 32,1 %. Таким чином, незважаючи на пригнічення тромбоцитарної ланки первинного гемостазу, у відповідь на збільшення об'єму циркулюючої крові у тварин швидко розвивається хронометрична гіперкоагуляція, яка зумовлена прискореним утворенням протромбіназного комплексу як за внутрішнім, так і за зовнішнім механізмами тромбіногенезу, що відбувається на фоні інтенсифікації фібриногенезу.

У щурів контрольної групи кореляційним аналізом виявлено позитивний взаємозв'язок між вмістом у крові ангіотензину II і часом рекальцифікації ( $y = 0,7375 + 62,8x$ ;  $r = 0,595$ ;  $p < 0,02$ ;  $n = 15$ ), ангіотензину II і протромбіновим часом ( $y = 0,2812 + 14,04x$ ;  $r = 0,811$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 15$ ), а також між часом рекальцифікації і активованим парціальним тромбопластиновим часом ( $y = 0,6182 - 14,78x$ ;  $r = 0,832$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 15$ ), часом рекальцифікації і протромбіновим ( $y = 0,1521 + 7,441x$ ;  $r = 0,543$ ;  $p < 0,05$ ;  $n = 15$ ) і тромбіновим часом ( $y = 0,2476 + 9,12x$ ;  $r = 0,731$ ;  $p < 0,01$ ;  $n = 15$ ).

У тварин дослідної групи вміст у крові ангіотензину II негативно корелював з концентрацією  $\alpha$ -ПНП ( $y = 7,866 + 210,8x$ ;  $r = 0,695$ ;  $p < 0,01$ ;  $n = 15$ ) і мав позитивні взаємозв'язки з відсотком адгезивних тромбоцитів ( $y = 0,1336 + 0,7102x$ ;  $r = 0,709$ ;  $p < 0,01$ ;  $n = 15$ ) та індексом їх спонтанної агрегації ( $y =$

$1,672 + 4,599x$ ;  $r = 0,730$ ;  $p < 0,01$ ;  $n = 15$ ). Рівень у плазмі крові антидіуретичного гормону також мав позитивні кореляції з відсотком адгезивних тромбоцитів ( $y = 0,9204 + 1,059x$ ;  $r = 0,552$ ;  $p < 0,05$ ;  $n = 15$ ) та індексом їх спонтанної агрегації ( $y = 10,38 + 10,39x$ ;  $r = 0,513$ ;  $p = 0,05$ ;  $n = 15$ ), однак менші за силою кореляційного зв'язку. Плазмова концентрація  $\alpha$ -ПНП, навпаки, виявляла потужну негативну взаємозалежність з досліджуваними параметрами функціональної активності тромбоцитарної ланки первинного гемостазу (відповідно  $y = 0,01614 + 4,188x$ ;  $r = 0,969$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 15$  та  $y = 0,199 + 47,74x$ ;  $r = 0,984$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 15$ ). Серед внутрішньосистемних кореляцій слід відмітити наявність природних позитивних зв'язків між часом рекальцифікації і активованим тромбопластиновим часом ( $y = 0,2445 + 12,83x$ ;  $r = 0,602$ ;  $p < 0,02$ ;  $n = 15$ ) і між відсотком адгезивних тромбоцитів й індексом їх спонтанної агрегації ( $y = 11,922 + 9,71x$ ;  $r = 0,982$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 15$ ).

Отже, при ізоосмолярній гіпергідратації у крові суттєво підвищується рівень  $\alpha$ -ПНП, який здатний пригнічувати активність ренін-ангіотензинової системи та моделювати секрецію вазопресину не тільки в еферентному ланцюзі системи осморегуляції, але й в аферентному і центральному ланцюзі рефлекторної дуги [8]. Зокрема, вивчення ролі гормонів у волюморегуляції показало, що у початковому періоді невагомості, а також при моделюванні характерного перерозподілу рідини за допомогою ангиостазу і водної імерсії відбувається зниження секреції антидіуретичного гормону і пригнічення

активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи при одночасному збільшенні вмісту в крові атріального натрійуретичного пептиду [9]. При внутрішньовенній інфузії людині фізіологічного розчину показники активності реніну в плазмі крові та екскреція альдостерону з сечею також значно знижуються [10].

Літературні дані щодо впливу ізоосмолярної гіпергідратації на гемостаз є досить суперечливими. Li Yong et al. [11] наголошують, що гіперволемічна гемоделюція, яка зменшує гематокрит на 25,5 %, супроводжується подовженням як активованого парціального часу, так і протромбінового часу. За даними V.G. Nielsen, M.S. Baird [12], розведення крові кроликів *in vitro* пригнічувало гемостатичні функції, тоді як аналогічний ступінь гемодилуції *in vivo* достовірних змін тромбоеластографічних показників не викликав. Водночас В.М. Iselin et al. [13] показали, що покороке зниження гематокриту з 40 до 10 % скорочує час реакції і час згортання та підвищує максимальну амплітуду. Результати останньої роботи узгоджуються з нашими даними про розвиток у щурів зі збільшеним ОЦК хронометричної гіперкоагуляції, що має певний біологічний сенс – в умовах об'ємного перевантаження судинного русла потенціал гемокоагуляції повинен бути підвищеним для ефективного запобігання потенційній кровотечі.

### Література

1. Шутикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. СПб.: Изд-во ГМУ, 2002. 22 с.
2. Sugimoto M. Shear-dependent function of adhesive proteins in platelet thrombus formation under flow. *Platelets* 2001; 12, 3: 178–179.
3. Takeda Kotaro, Ishiki Toshihiro, Tokunou Tomotake et al. Critical roles of Rho kinase and Mek/Erk pathways for angiotensin II-induced plasminogen activator inhibitor-1 gene expression. *Hypertension* 2000; 36, 4: 721.
4. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань: Фэн, 2000. 367 с.
5. Nalbone G., Alessi M.-Ch., Juhan-Vague I. Systeme fibrinolyque, metalloproteases et pathologie vasculaire. *Med. Sci.* 2001; 17, 2: 170–176.
6. Абакумова Ю.В., Ардамацкий Н.А. Функциональная система гемостаза: диагностика и клиническое значение. Клинические и теоретические аспекты тромбогенеза: Матер. «Круглого стола». Саратов, 2001: 12–15.
7. Napoleone E.S.A., Camera M., Tremoli E. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors downregulate tissue factor synthesis in monocytes. *Circ. Res.* 2000; 86, 2: 139–143.
8. Наточин Ю.В. Архитектура физиологических функций: тот же фундамент, новые грани. *Рос. физиол. журн. им. И.П. Сеченова* 2002; 88, 2: 129–143.
9. Носков В.Б. Механизмы волюморегуляции при действии факторов космического полета. *Авиакосмич. и экол. медицина* 2000; 34, 4: 3–8.
10. Agnoli G.C., Borgatti R., Cacciari M. et al. Volume-induced natriuresis in healthy women: Renal metabolism of prostacyclin and thromboxane, and physiological role of prostanoids. *Prostagland., Leukothrienes, Essent. Fatty Acids.* 2001; 64, 2: 95–103.
11. Li Yong, Zhang Tong, Wang Baoguo et al. Shoudu yike daxue xuebao. *J. Cap. Univ. Med. Sci.* 2001; 22, 2: 165–168.
12. Nielsen V.G., Baird M.S. Extreme hemodilution in rabbits: An *in vitro* and *in vivo* thrombelastographic analysis. *Anesth. Analg.* 2000; 90, 3: 541–545.
13. Iselin B.M., Willmann P.F.X., Casutt M. et al. Isolated reduction of haematocrit does not compromise *in vitro* blood coagulation. *Brit. J. Anaesth.* 2001; 87, 2: 246–249.

### Висновки

1. В умовах ізоосмолярної гіпергідратації концентрація в крові ангіотензину II зменшується на 35,6 %, рівень антидіуретичного гормону знижується в 2,7 раза, тоді як концентрація в плазмі крові  $\alpha$ -передсердного натрійуретичного пептиду, навпаки, підвищується на 27,1 %, що створює регуляторний потенціал, спрямований на виведення з організму надлишків води та іонів натрію.

2. При збільшенні об'єму циркулюючої крові кількість тромбоцитів знижується, зменшується відсоток адгезивних тромбоцитів, що відбувається на тлі хронометричної гіперкоагуляції, яка зумовлена прискореним утворенням протромбіназного комплексу як за внутрішнім, так і за зовнішнім механізмами тромбіногенезу та супроводжується інтенсифікацією фібриногенезу.

3. При ізоосмолярній гіпергідратації зникають характерні для контролю позитивні кореляції ангіотензину II з часом рекальфікації та протромбіновим часом і виникає негативний взаємозв'язок з рівнем у крові  $\alpha$ -передсердного натрійуретичного пептиду. Передсердний натрійуретичний пептид виявляє потужний негативний взаємозв'язок з показниками функціональної активності тромбоцитів, тоді як концентрація антидіуретичного гормону позитивно корелює з відсотком адгезивних тромбоцитів та індексом їх спонтанної агрегації.

**ИЗООСМОЛЯРНАЯ ГИПЕРГИДРАТАЦИЯ: ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА И ПАРАМЕТРОВ ГЕМОСТАЗА*****В.И. Швец***

Установлено, что в условиях изоосмолярной гипергидратации увеличивается содержание в крови ангиотензина II, антидиуретического гормона и уменьшается концентрация  $\alpha$ -предсердного натрийуретического пептида. Последний проявляет мощную негативную взаимосвязь с показателями функциональной активности тромбоцитов, тогда как концентрация антидиуретического гормона позитивно коррелирует с процентом адгезивных тромбоцитов и индексом их спонтанной агрегации.

***Ключевые слова:*** *изоосмолярная гипергидратация, гормоны, гемостаз.*

**ISOOSMIC HYPERHYDRATION: INTERRELATION OF CHANGES OF HORMONAL REGULATION OF A WATER-SALT BALANCE AND PARAMETERS OF A HEMOSTASIS*****V.I. Shvets***

It was found, that in the case of isoosmolar hyperhydration concentration of angiotensin II and the level of antydiuretic hormone decreased whereas concentration of  $\alpha$ -atrial natriuretic peptide increased.  $\alpha$ -atrial natriuretic peptide has potential negative correlation with parameters of functional activity of thrombocytes, where as concentration of antydiuretic hormone has positive correlation with the rate of adhesive thrombocytes and index of their spontaneous aggregation.

***Key words:*** *isoosmic hyperhydration, hormones, hemostasis.*

*Поступила 07.12.05*

## АГРЕССИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ ПРИ АДДИКЦИЯХ (КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

*Т.М. Воробьева, Д.А. Бевзюк, А.П. Петрюк\*, Л.Н. Пайкова,  
А.Г. Плотников\*, И.И. Кутько*

*Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков  
\*Харьковская областная клиническая психиатрическая больница № 3*

В клинике и в эксперименте на моделях алкоголизма и морфинизма показано участие в механизмах агрессивного поведения эмоциогенных неокортикальных и лимбических структур мозга, которые в условиях синдрома отмены непременно входят в структуру психопатологических проявлений аддикций. Дана характеристика клинических и психофизиологических нарушений у лиц молодого возраста, злоупотребляющих веществами с аддитивным потенциалом. Экспериментально подтверждено единство механизмов формирования агрессивного поведения при аддикциях. Предложены пути возможной патогенетически обоснованной коррекции.

**Ключевые слова:** аддикции, агрессия, эмоциогенные структуры мозга.

Проблема агрессивного поведения вызывает чрезвычайный интерес со стороны ученых в области нейронаук, поскольку в современном социуме отмечается беспрецедентный рост опасных действий против жизни и здоровья человека. Не вызывает сомнений, что природа человеческой агрессии сложна, имеет как социальные, так и биологические корни.

Агрессия – это сложное мотивационное состояние, которое базируется на агрессивности и отличается полиморфизмом проявлений, заключающихся в причинении боли или повреждений, что сопровождается положительно-эмоциональными переживаниями. И здесь важное значение имеет состояние мозговых систем наград и наказаний и влечения к положительным эмоциям [1]. Таким образом, агрессия – биологический и социально-психический продукт эволюционно-длительного периода приспособления, естественного отбора, один из универсальных видов социального поведения, биологический фактор формирования популяционной иерархии, который обеспечивает адаптацию сообщества в целом.

В настоящее время вызывает особую обеспокоенность усиливающийся рост аддикций у лиц молодого возраста и вместе с ним рост агрессивного поведения. Литературных сведений о закономерностях формирования агрессивного поведения при аддикциях очень мало, и они отрывочны. Поэтому в задачи нашей работы входило: 1) изучение особенностей клинических и психопатологических проявлений поведения у лиц молодого воз-

раста, употребляющих средства с аддитивным потенциалом; 2) создание экспериментальных моделей аддитивного поведения; 3) исследование механизмов их формирования; 4) исследование механизмов формирования агрессивного поведения при депривации приобретенных мотиваций.

**Материал и методы.** Клинические исследования проведены на 35 больных (мужчины в возрасте 16–45 лет). У них исследовали личностную и реактивную тревожность по Спилбергеру–Ханину, тревогу и депрессию по шкале HADS [2], агрессивность по Дерогатису [3], внимание и переключение внимания по таблицам Шульце, кратковременную и зрительную память по Ф.Е. Рыбакову [4].

Эксперименты проведены на 60 крысах с зависимостью от алкоголя, морфина и морфинсодержащих соединений кустарного производства при приеме их в течение 30–50 дней в дозах 1 мг/кг с использованием стереотаксической техники имплантации электродов в мозговые эмоциогенные структуры, регистрации их электрической активности, методов самостимуляции мозга, условно-рефлекторной эмоциональной реакции избегания, этологических наблюдений.

**Результаты.** Анализ клинической картины аддитивного поведения выявил психические расстройства у всех больных, неходящие до степени психотических (бреда, галлюцинаций и др.). В анамнезе больных имели место злоупотребления алкоголем, трамадолом, каннабисом, эфедрином, дери-ватами опия в сочетании с алкоголем. В психическом статусе на первое место выступали

нарушения в эмоциональной сфере в форме эксплозивности и дисфорий. Агрессивное поведение было направлено «во вне» (либо на окружающих лиц, либо на предметы). Нередко эти состояния наблюдались на фоне резидуальной органической патологии (черепно-мозговые травмы, перинатальная патология, эпилепсия).

Психофизиологическими исследованиями выявлены нарушения эмоциональной сферы. Личностная тревожность в среднем в группе больных составляла ( $45,6 \pm 3,8$ ) баллов. У 50 % она была высокой и у такого же количества – умеренной. Средняя величина реактивной тревожности составляла ( $43,9 \pm 2,9$ ) баллов, у 50 % она была высокой, у остальных – умеренной. По шкале HADS у 50 % была клинически выраженная тревога, у 17 % – клинически выраженная депрессия.

Вероятно, что такие дисфункции в эмоциональной сфере требовали именно той «коррекции», которую выбирали больные – прием наркотических веществ или алкоголя, который в дальнейшем приводил к «порочному кругу» и последующему углублению эмоциональных расстройств. В структуре аффективных состояний имели место приступы внезапной злости, которые сменялись неконтролируемой агрессией, сопровождающейся пароксизмальным, а затем навязчивым желанием «убить кого-то». Однако и в случаях, когда агрессивность поведенчески не проявлялась, а в исследованиях она отмечалась по шкале Дерогатиса, больные объясняли это тем, что они внешне не проявляют агрессивности, но внутри себя чувствуют ее и, зная пагубные последствия этого, пытаются либо подавить в себе данное чувство, либо направить агрессию на предметы. Возникающее при этом чувство вины перед близкими, внутренняя борьба и аутоагрессия нередко приводили к попытке суицида.

Когнитивные и психические функции обследуемых больных были снижены. Внима-

ние сохранялось в пределах нормы – средняя величина времени выполнения теста на внимание составляла ( $41,5 \pm 3,4$ ) с, но концентрация и переключение внимания были снижены в 2,0–2,5 раза, увеличивались число ошибок и время, затрачиваемое на выполнение теста: средняя величина его составляла ( $188,3 \pm 9,8$ ) с, но у некоторых больных доходила до 235 и даже 404 с, замедлялся темп выполнения заданий, что свидетельствовало о снижении подвижности и быстрой истощаемости нервных процессов при постоянном нарастающей инертности, утомляемости, выраженном астеническом синдроме (рис. 1).

При относительно сохранной зрительной памяти (число запоминаемых фигур в тесте составляло в среднем по группе  $6,3 \pm 0,4$ , что соответствует норме, а у 66,5 % зрительная память была даже высокой) у всех больных выявлено снижение оперативной памяти (средняя величина  $2,2 \pm 0,4$ ). Многие больные могли запомнить не более 1–2 фигур, а некоторые даже ни одной из 6, темп мышления был замедленным.

Таким образом, у больных с агрессивным поведением вследствие синдрома отмены доминирующими были нарушения эмоциональной сферы – высокая личностная и реактивная тревожность, клинически выраженная тревога и в меньшей степени клинически выраженная депрессия. Из когнитивных функций наиболее выраженными были снижение таких процессов мозга, как способность к концентрации и переключению внимания и оперативная память, что являлось во многом причиной социальной дезадаптации больных.

Особо следует отметить результаты электрофизиологических исследований у этих больных, которые свидетельствовали о выраженной напряженности лимбических и неокортикальных эмоциогенных структур мозга (рис. 2). Практически во всех случаях на ЭЭГ преобладала пароксизмальная актив-

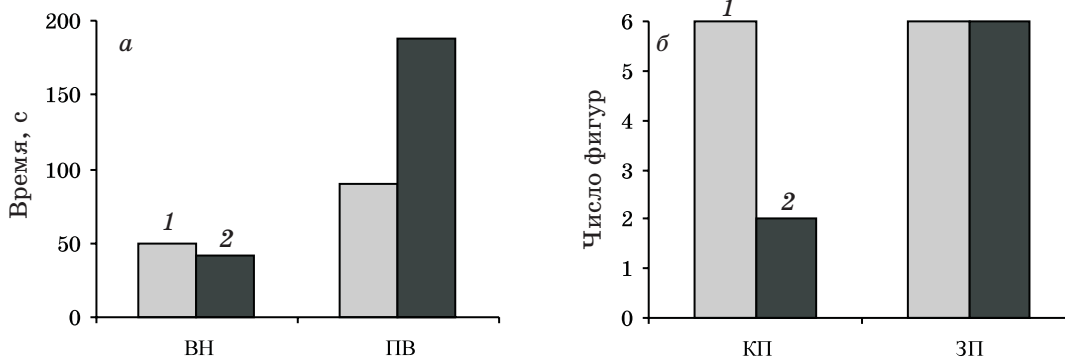


Рис. 1. Когнитивные функции у больных с аддиктивным поведением вследствие депривации вторично приобретенных мотиваций:

*a* – внимание (ВН) и переключение внимания (ПВ); *б* – память кратковременная (КП) и зрительная (ЗП); 1 – норма; 2 – у больных

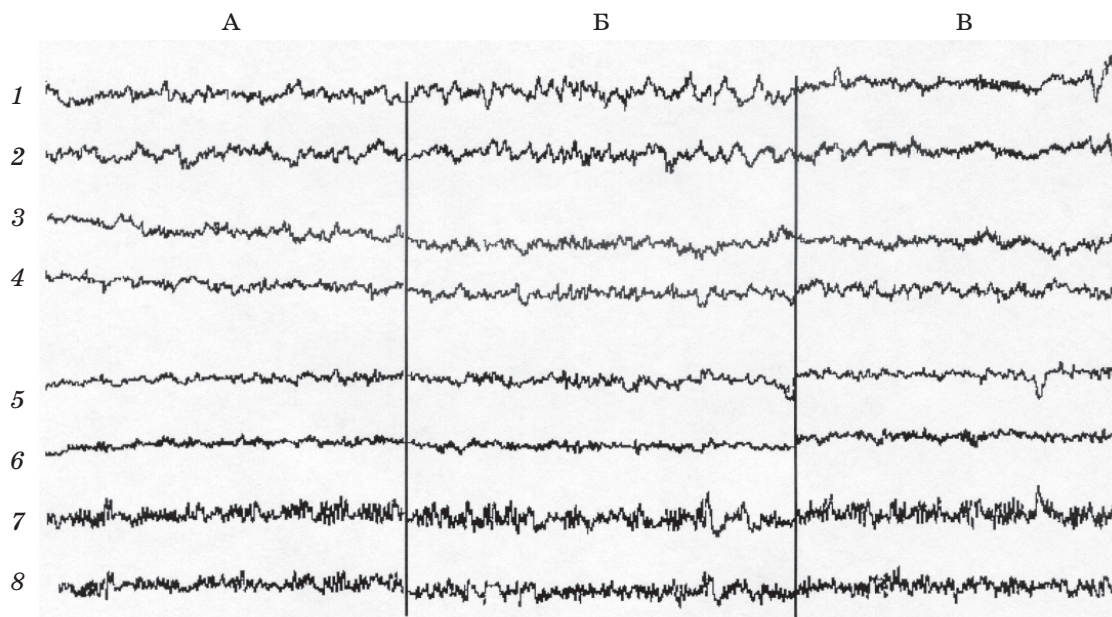


Рис. 2. Особенности электрической активности мозга с агрессивным поведением у пациента В., 1990 г.р., с зависимостью от психоактивных соединений:

А – фоновая; Б – на предъявление эмоционально значимых слов; В – после лечения, на эмоционально значимые слова. Отведения: 1 – левый лоб, 2 – правый лоб, 3 – левый висок, 4 – правый висок, 5 – левое темя, 6 – правое темя, 7 – левый затылок, 8 – правый затылок

ность смешанной структуры с включением в пароксизмы тета-, пик-тета-, реже пик-дельта, что свидетельствовало о некотором напряжении, имела место функциональная асимметрия – преобладание генерализованных пароксизмов в левых лобно-височных отделах. На эмоционально значимые слова, связанные с агрессивным поведением, возникали четкие пароксизмы и эпилептиформная активность,

при этом функциональная латерализация усиливалась: фокус эпилептиформной активности находился в левых лобно-височных отделах мозга (рис. 2, 3). После лечения фоновая активность нормализовалась – пароксизмы на эмоционально значимые слова практически отсутствовали (рис. 2, В).

Лечение больных заключалось в назначении патогенетически обоснованной меди-

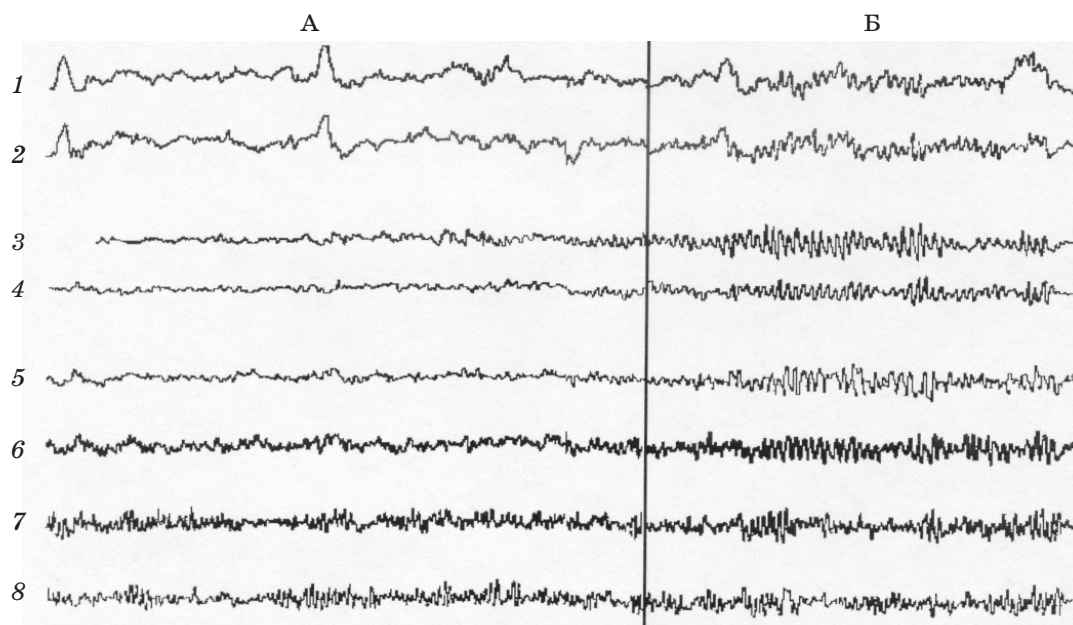


Рис. 3. Особенности электрической активности мозга с агрессивным поведением у пациента Ю., 1989 г.р., с зависимостью от психоактивных соединений:

А – фоновая, Б – на предъявление эмоционально значимых слов. Отведения те же, что и на рис. 2.

каментозной терапии (рассасывающие препараты, дегидратационные и противопароксизмальные средства, транквилизаторы, нейролептики) и немедикаментозной (физиотерапия, иглорефлексотерапия, квантовая терапия, метод ТКМП, психотерапия [5]). После проведения лечения у больных снижались личностная и реактивная тревожность, исчезали депрессия и агрессивность, улучшались внимание и память. Больные поверили в свои силы, многие возвращались к учебе или начинали работать, происходила социальная адаптация.

При моделировании морфинизма и алкоголизма выявлено следующее. После 30–50-дневного приема алкоголя в дозе 1 мг/кг, а также после 30–50-дневного приема морфинсодержащих соединений (1 мг/кг) в состоянии их лишения отмечались нарушения в поведении крыс. Уязвимыми при абстинентном синдроме лишения оказались положительные и отрицательные эмоциогенные структуры мозга (судя по реакциям самостимуляции, избегания, агрессии и др.). Значительно повышались агрессивность и направленное агрессивное поведение с вокализацией: крысы стояли на вытянутых лапах в необычной позе, малейшее прикосновение или мелькание предмета вызывало реакцию ярости, нередко заканчивающуюся эпилептическим приступом. Во время агонистической схватки с «противником» отмечались также приступы ярости, сопровождающиеся пронзительным угрожающим писком и атакой «противника» в положении вертикальной стойки. На ЭЭГ у крыс данной группы после агонистической схватки на фоне дезорганизованной активности с доминированием медленноволновой активности в диапазоне тета-дельта средней амплитуды отме-

чались диффузные пароксизмы смешанной структуры, инициально возникающие в коре. Примерно на 16-й секунде записи происходила трансформация диффузных пароксизмов в генерализованные пароксизмы высокоамплитудной взрывной эпилептиформной активности. Фокус ее инициации перемещался в центральное серое вещество, где оно «работало» в синергизме с миндалевидным комплексом, а кора – с гипоталамусом (рис. 4, А). Самостимуляция положительных эмоциогенных зон (заднего вентромедиального гипоталамуса) приводила к изменению электрической активности: уменьшалось количество пароксизмальных разрядов, сокращалась их продолжительность и изменялся их частотно-амплитудный спектр. Это свидетельствовало о том, что сама самостимуляция выступала как лечебный фактор, выравнивающий эмоциональный гомеостаз (рис. 4, Б). Заслуживает внимания связь механизмов эмоций, гиперсинхронной и эпилептиформной активности и поведенческих феноменов, когда воздействие на эмоциогенные аппараты мозга в условиях абстинентного синдрома вызывало эмоциональную «бурю» у животных, сопровождающуюся генерализованной пароксизмальной тета- и дельта-активностью, а затем эпилептиформной, с фокусом пик-тета и пик-дельта в гипоталамусе и с последующими большими эпилептическими припадками. Этим состояниям физиологической активности мозга соответствовало резкое снижение условно-рефлекторной реакции избегания (памяти) либо полное нарушение их стереотипа, когда дифференцировочный сигнал приобретал свойство подкрепления [6].

Результаты комплексного исследования аддиктивного поведения в эксперименте и

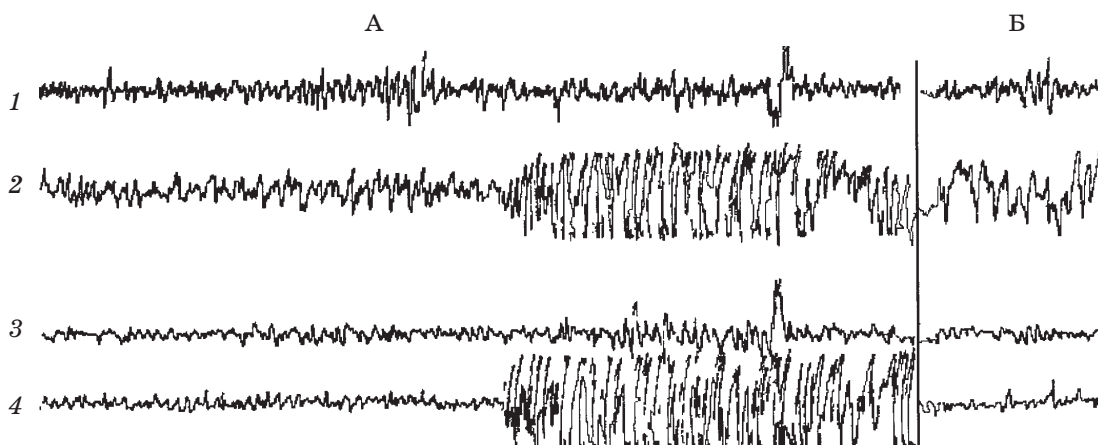


Рис. 4. Особенности электрической активности мозга у крыс с агрессивным поведением вследствие депривации вторично приобретенных мотиваций на примере крысы № 2 с алкогольной зависимостью: 1 – неокортекс; 2 – миндалевидный комплекс; 3 – гипоталамус; 4 – центральное серое вещество. А – после агонистической схватки с «противником», Б – после самостимуляции заднего латерального гипоталамуса

клинике позволяют сделать заключение об узловой роли эмоциогенного мозга в патогенезе агрессии при аддикциях. Наиболее выраженные электроэнцефалографические изменения у лиц молодого возраста с зависимостью от психоактивных соединений и агрессивным поведением происходили в лобно-височных отделах коры головного мозга, то есть в неокортикальных и лимбических

структурах мозга. У животных с агрессивным поведением вследствие депривации вторично приобретенных мотиваций наиболее выраженные изменения электрической активности происходили также в лимбических структурах мозга. Полученные данные будут способствовать поиску новых методических подходов в предупреждении и подавлении агрессивных форм поведения при аддикциях.

### Литература

1. Воробьева Т.М. Влияние длительной алкоголизации на электрическую активность мозга и эмоциональное поведение крыс. Журн. высш. нервн. деятельности 1977; 27, 2: 252–261.
2. Стулевич А.Б. Депрессии в общей медицинской практике. М.: Берг, 2000. 180 с.
3. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. С.-Петербург–Харьков–Минск, 2001: 146–161.
4. Атлас для экспериментального исследования отклонений психической деятельности человека. Под ред. И.А. Полищука, И.Е. Видренко. К.: Здоров'я, 1980. 124 с.
5. Воробьева Т.М., Пайкова Л.Н., Плотников А.Г. Применение транскраниальной анодной микрополяризации мозга в купировании абстинентного синдрома у подростков с эндогенной патологией, осложненной зависимостью от психоактивных веществ. Наркология 2004; 11: 69–72.
6. Воробьева Т.М. Нейробиология вторично приобретенных мотиваций. Междунар. мед. журн. 2004; 8, 1–2: 211–217.

### АГРЕСИВНА ПОВЕДІНКА ПРИ АДИКЦІЯХ (КЛІНІКО-ПСИХОЛОГІЧНІ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ)

*Т.М. Воробйова, Д.О. Бевзюк, О.П. Петрюк, Л.М. Пайкова, О.Г. Плотников, І.І. Кутько*

У клініці та в експерименті на моделях алкоголізму та морфінізму показана участь у механізмах агресивної поведінки емоціогенних неокортикальних і лімбічних структур мозку, котрі в умовах синдрому відміни обов'язково входять у структуру психопатологічних проявів адикцій. Дана характеристика клінічних і психофізіологічних порушень у осіб молодого віку, які зловживають сполуками з адиктивним потенціалом. Експериментально підтверджена єдність механізмів формування агресивної поведінки при адикціях. Запропоновано шляхи можливої патогенетично обґрунтованої корекції.

*Ключові слова:* адикції, агресії, емоціогенні структури мозку.

### AGGRESSIVE BEHAVIOUR IN ADDICTIONS (CLINICO-PSYCHOLOGICAL AND EXPERIMENTAL EXAMINATIONS)

*T.M. Vorobieva, D.A. Bevziuk, A.F. Petriuk, L.N. Paykova, A.G. Plotnikov, I.I. Kutko*

It was shown in clinical research and in experimental study of alcoholism and morphinism models that emotional neocortical and limbic structure of brain are involved in the mechanisms of aggressive behaviour: under conditions of abatement syndrome, the emotional neocortical and limbic structures of brain are structurally affected on addiction. Clinical and psychophysical characteristics of disorders were shown for young patients which using chemical compounds with addictive potential. The sameness of the mechanisms for activation of aggressive behaviour on addictions was proven experimentally. The approaches for pathologically grounded correction of the disease are suggested.

*Key words:* aggressive behaviour, addictions, emotional neocortical.

*Поступила 15.11.05*

## УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ

*Т.И. Тамм, Н.В. Репин\*, И.Н. Мамонтов, Т.П. Говоруха\*,  
Л.Н. Марченко\*, А.В. Дерезгуз*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования  
\*Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков*

Представлены результаты изучения ультраструктурных и гистологических изменений клеток печени крыс на 6-е и 12-е сутки экспериментальной механической желтухи. Наряду с дистрофическими и деструктивными изменениями клеток печени, более выраженными с увеличением длительности непроходимости желчных путей, обнаружены признаки функционального напряжения органа. Показано, что уже в ранние сроки механической желтухи наблюдается гепатоцеллюлярная недостаточность, протекающая латентно, в результате включения компенсаторно-приспособительных и регенераторных процессов.

**Ключевые слова:** экспериментальная механическая желтуха, печень, ультраструктурные изменения.

Проблема непроходимости желчных путей является одной из актуальных в хирургической гепатологии [1, 2]. При наличии клиники печеночной недостаточности у больных с механической желтухой, независимо от причины, вызвавшей непроходимость желчных путей, лечение этой категории больных представляет весьма трудную задачу. Летальность в этом случае достигает 12–20 %.

Причины механической желтухи многообразны и связаны с патологией как самих желчевыводящих путей, так и рядом расположенных органов. Однако патофизиологические процессы, происходящие в печени при непроходимости желчных путей различного генеза, однотипны. Нарушение проходимости желчных путей приводит к повреждению желчных протоков, а также гепатоцитов, в результате чего с течением времени развивается гепатоцеллюлярная недостаточность. До конца не раскрытыми остаются субклеточные механизмы этого процесса [2, 3].

Целью настоящей работы явилось изучение гисто- и ультраструктуры печени при экспериментально моделированной обструкции желчных путей.

**Материал и методы.** Полную непроходимость желчных путей моделировали на 12 белых беспородных крысах массой (250±25) г путем двойной перевязки общего желчного протока. Операцию выполняли под общим обезболиванием, с учетом всех правил асептики и антисептики. Гистологическое и электронно-микроскопическое исследования печени проводили на 6-е и 12-е сутки после мо-

делирования непроходимости желчных путей. В оптическом микроскопе исследовали полутонкие срезы, окрашенные полихромным красителем на основе метиленового синего и основного фуксина. Для электронно-микроскопического исследования кусочки печени фиксировали по стандартной методике с пропитыванием смесью эпон-аралдит. Ультратонкие срезы контрастировали раствором уранилацетата и раствором цитрата свинца по Рейнольдсу. Ультраструктуру клеток печени исследовали с помощью микроскопа ПЭМ-125К, снабженного системой съема и анализа изображения.

**Результаты.** В печени животных, выведенных из эксперимента по истечении 6 сут холестаза, в основном наблюдается сохраненная структура печеночных долек с трабекулами. Портальные тракты расширены, в воспалительном лимфогистиоцитарном инфильтрате встречаются полинуклеарные лейкоциты, располагающиеся вокруг желчных ходов. Центральные венулы полнокровны, расширены. Синусоиды на всем протяжении также расширены, просветы их заполнены вакуолями, обрывками мембран, хлопьевидным содержимым, в некоторых местах отмечается стаз эритроцитов. Наблюдается нарушение целостности эндотелиальной выстилки синусоидов, расширения каналов между клетками, увеличения пор, что приводит к нарушению гематопаренхиматозного барьера органа.

При изучении ультраструктуры клеток печени установлено, что гепатоциты, распо-

ложенные в перипортальных зонах, сохраняют целостность структурных компонентов (рис. 1). Наружная клеточная мембрана сохраняет свою целостность, однако ее производные – микроворсинки и десмосомы, образующие желчный капилляр, отсутствуют. Просветы желчных капилляров расширены, заполнены желчными тромбами. В то же время отмечается сохранность структуры эпителиальных клеток желчных протоков, в

просветах которых наблюдаются скопления желчи.

На 6-е сутки экспериментального механического холестаза существенные изменения выявлены в центре печеночной дольки. Наблюдается значительная вакуолизация цитоплазмы клеток, особенно в околоядерной зоне (рис. 2). Матрикс митохондрий просветлен, кристы редуцированы. Обнаруживаются расширенные и набухшие цистерны

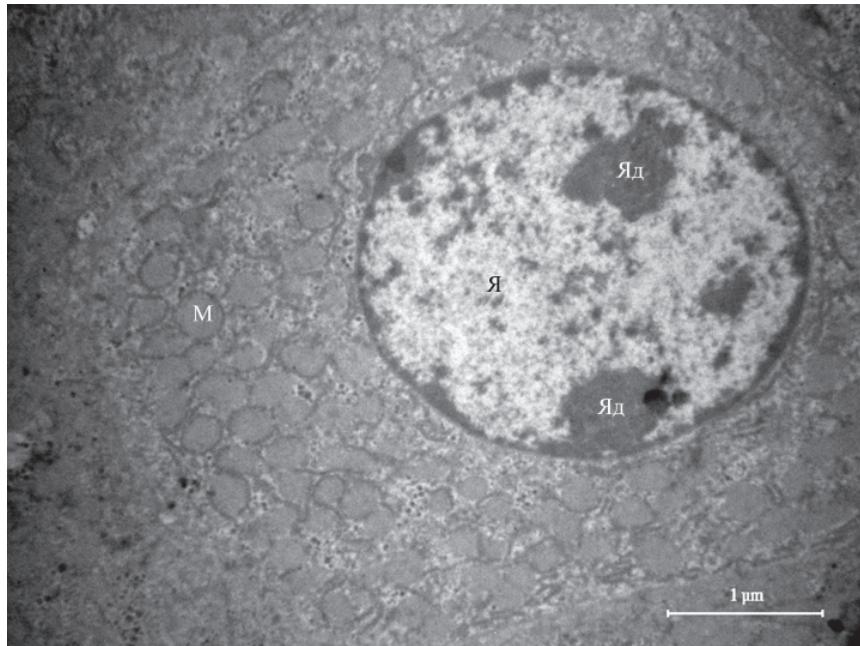


Рис. 1. Ультраструктура гепатоцита на 6-е сутки холестаза:  
Я – ядро; Яд – ядрышко; М – митохондрии

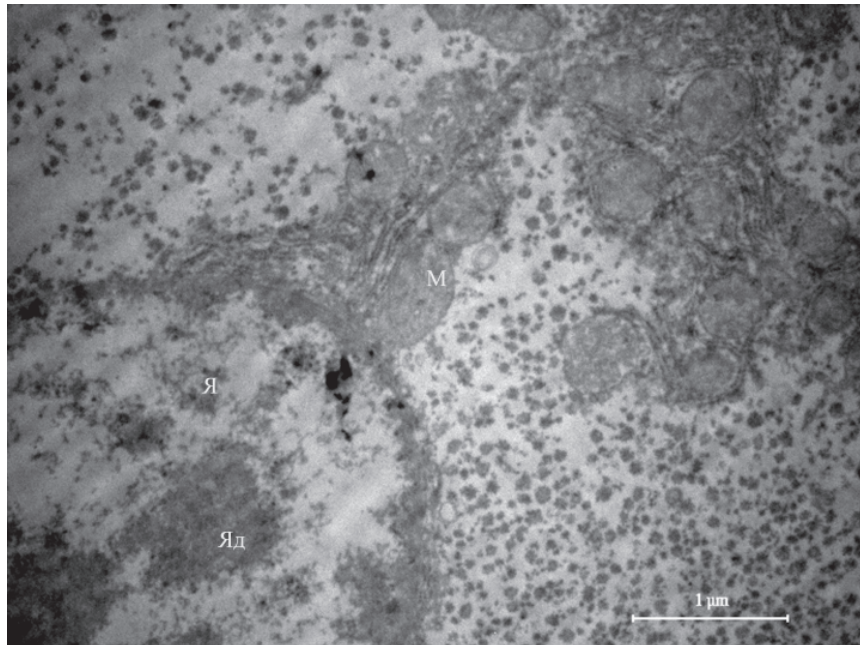


Рис. 2. Вакуолизация цитоплазмы гепатоцита на 6-е сутки холестаза.  
Обозначения те же, что и на рис. 1

эндоплазматической сети. У части клеток канальцы фрагментируются на отдельные везикулы с хлопьевидным внутренним содержимым. Нарушается упорядоченность расположения рибосом на мембранах гранулярного эндоплазматического ретикулума (ЭПР), количество их резко уменьшается. В структуре аппарата Гольджи преобладают вакуолярные элементы. В периферических частях цитоплазмы гепатоцитов наблюдается скопление желчных пигментов. В звездчатых эндотелиоцитах (клетки Купфера) количество лизосом и фаголизосом увеличено, что свидетельствует о повышенной фагоцитарной активности.

На 12-е сутки при холестазах паренхима органа, как и в предыдущей серии, характеризуется полиморфизмом клеточного состава

образование базальных мембран, отложение ретикулярных волокон. В выстилке стенок синусоидов увеличено количество купферовых клеток.

Электронно-микроскопический анализ клеток печени в эти же сроки холестаза свидетельствует об изменениях гепатоцитов, независимо от их локализации в печеночной дольке. Часть гепатоцитов с признаками гидропической и баллонной дистрофии имеют некрупные ядра, в которых диффузный хроматин рассредоточен по центру ядра, а компактный – в виде крупных глыбок по его периферии. Ядрышки глобулярно-фибрилярного строения смещены к кариолемме, иногда они отсутствуют. Контур ядра неровный, наблюдается локальная деструкция ядерной мембраны (рис. 3). Нарушена орга-

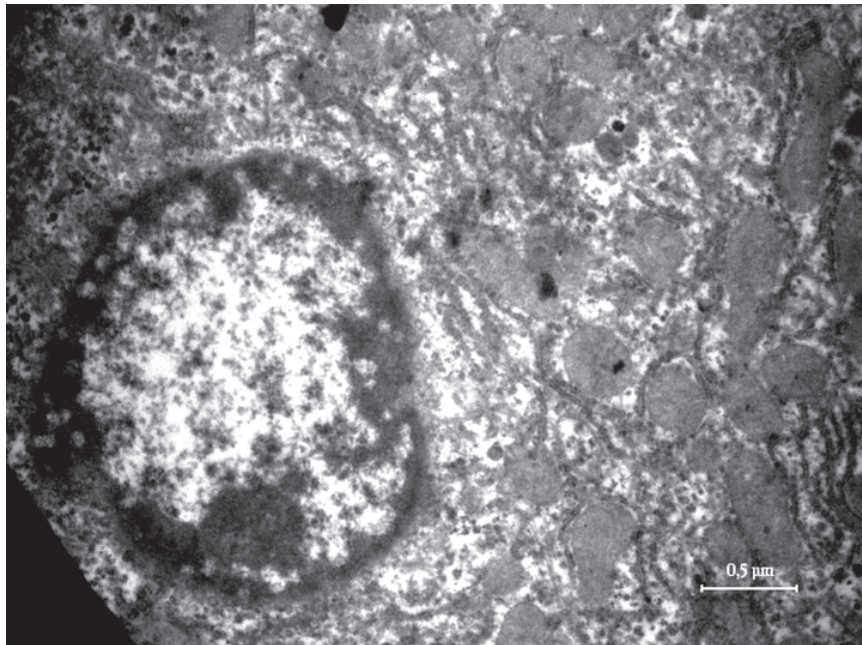


Рис. 3. Фрагмент гепатоцита на 12-е сутки холестаза

ва в виде крупных и мелких гепатоцитов с округлыми светлыми ядрами. Однако наряду с очагами некроза гепатоцитов наблюдаются признаки регенерации ткани печени. Часто обнаруживаются двуядерные клетки, а также гепатоциты с очень крупными ядрами и делящиеся клетки. Нередко выявляется деструктивный холангит и холангиолит в сочетании с пролиферацией холангиол и признаками перихолангиофиброза. Просветы желчных капилляров значительно расширены. Наблюдаются дистрофические изменения микроциркуляторного русла. Большинство синусоидов остаются расширенными и заполненными хлопьевидным содержимым и клеточным детритом. Имеются первые признаки капилляризации синусоидов –

ническая связь ядра с синтетическим аппаратом клетки – гранулярным ЭПР, цистерны которого фрагментированы, число рибосом на них существенно уменьшено. Для этих клеток характерна гиперплазия комплекса Гольджи. В периферических частях цитоплазмы встречаются первичные лизосомы, заполненные желчью, в виде гранулярных и фибриллярных образований. Митохондрии округлой формы, кристы не определяются. Наблюдается также деструкция части митохондрий, сочетающаяся с потерей большей части гликогена этими клетками.

Наряду с дистрофически измененными гепатоцитами в печеночной паренхиме обнаруживаются выраженные признаки репаративных процессов. Значительная часть ге-

патоцитов содержит очень крупные округлые ядра с преобладанием диффузного хроматина, двумя-тремя ядрышками. Контуры ядер ровные, цитоплазма этих клеток насыщена органеллами. Митохондрии многочисленны и увеличены в размерах. Матрикс этих органелл просветлен, кристы немного извилисты. Митохондрии тесно связаны с канальцами гранулярного ЭПР, которые их окружают и несут большое количество рибосом. Свободные рибосомы и розетки гликогена встречаются во всех частях клетки. Комплекс Гольджи отличается активным состоянием. Желчные капилляры расширены, микроворсинки плазмолеммы формирующих их гепатоцитов редуцированы. Структура десмосом, как и в предыдущей серии, существенно нарушена.

Таким образом, в печени в условиях непроходимости желчных путей выявлены как деструктивные, так и компенсаторные и регенераторные процессы. Изменения в желчевыводящей системе проявляются редуциацией микроворсинок и десмосом желчных капилляров, наличием желчных тромбов, расширением просвета желчных капилляров, холангиол, желчных ходов, лимфогистиоцитарной инфильтрацией порталных трактов с наличием полинуклеарных лейкоцитов, располагающихся вокруг желчных ходов, а позднее также деструктивным холангитом и холангиолитом в сочетании с пролиферацией холангиол и признаками перихолангиофиброза. Уже в ранние сроки непроходимости

сти желчных путей наблюдаются существенные нарушения микроциркуляции печеночной ткани и гематопаренхиматозного барьера. Повышение фагоцитарной активности и увеличение количества звездчатых эндотелиоцитов свидетельствуют о напряжении иммунных механизмов. Наряду с признаками функционального напряжения печени выявлены выраженные морфологические изменения субклеточных структур гепатоцитов. На 6-е сутки эксперимента поврежденными являются главным образом центролобулярные гепатоциты. Позднее (на 12-е сутки) ультраструктурные изменения обнаруживаются во всех участках печеночной дольки.

#### Выводы

С увеличением срока непроходимости желчных путей количество дистрофически измененных гепатоцитов увеличивается. Нарушение микроциркуляции, а также гематопаренхиматозного барьера органа способствуют ухудшению функции гепатоцитов. Нарушению архитектоники печени способствуют прогрессирующий деструктивный холангит, холангиолит и пролиферация холангиол в сочетании с перихолангиофиброзом. Уже в ранние сроки непроходимости желчных путей ультраструктурные изменения гепатоцитов свидетельствуют о развитии гепатоцеллюлярной недостаточности, протекающей латентно, за счет включения компенсаторно-приспособительных и регенераторных процессов.

#### Литература

1. Виноградов В.В. Непроходимость желчных путей. М., 1977. 311 с.
2. Кондратенко П.Г., Васильев А.А., Элин А.Ф. и др. Экстренная хирургия желчных путей. Донецк, 2005. 434 с.
3. Мачулин Е.Г. Механическая желтуха неопухолевого генеза. Минск, 2000. 160 с.

#### УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ КЛІТИН ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ НЕПРОХІДНОСТІ ЖОВЧНИХ ШЛЯХІВ

*Т.І. Тамм, Н.В. Репін, І.М. Мамонтов, Т.П. Говоруха, Л.Н. Марченко, А.В. Дерезуг*

Подано результати вивчення ультраструктурних та гістологічних змін клітин печінки щурів на 6-ту і 12-ту добу експериментальної механічної жовтяниці. Поряд з дистрофічними і деструктивними змінами клітин печінки, які більш виражені зі зростанням тривалості непрохідності жовчних шляхів, виявлено ознаки функціонального напруження органа. Показано, що вже у ранні терміни механічної жовтяниці спостерігається гепатоцелюлярна недостатність, яка перебігає латентно внаслідок включення компенсаторно-приспосувальних і регенераторних процесів.

**Ключові слова:** експериментальна механічна жовтяниця, печінка, ультраструктурні зміни, гістологічні зміни.

#### ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF LIVER CELLS IN EXPERIMENTAL OBSTRUCTION OF BILE DUCTS

*T.I. Tamm, N.V. Repin, I.N. Mamontov, T.P. Govoruha, L.N. Marchenko, A.V. Derzegus*

The work contains results of studying ultrastructural and histological changes in the liver cells of rats on the 6-th and 12-th days of experimental mechanical jaundice. Along with dystrophic and destructive changes in the liver cells, more expressed with an increase in the duration of bile duct obstruction, signs of the functional overloading of the organ were revealed. The obtained data demonstrate presence of hepatocellular insufficiency as early as in the initial terms of mechanical jaundice, this insufficiency passing latently due to engagement of compensatory-adaptive and regenerative processes.

**Key words:** experimental mechanical jaundice, liver, ultrastructural changes, histological changes.

Поступила 29.09.05

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ КОЖИ

*М.М. Лам*

*Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького*

У 60 беспородных крыс с помощью цитологических, функциональных и морфологических методов исследовали адаптационные реакции почек в ответ на термическую травму кожи. У крыс с высокой резервной мощностью циклооксигеназы моноцитов в течение 6 месяцев выявлялись нарушения транспортной функции нефронов, структурные изменения почечных канальцев и стромы.

**Ключевые слова:** ожог кожи, метаболиты арахидоновой кислоты, нефрон.

До настоящего времени попытки разработать на существующей теоретической основе эффективные методы коррекции ренальных дисфункций в ранние сроки после термической травмы оказались неудачными [1]. Причины этого видятся в отсутствии конкретной информации о функциональном состоянии нефронов и их резервной мощности после перенесенной термической травмы, а также зависимости транспортных процессов в канальцах от предсуществующей активности циклооксигеназы (ЦОГ) и липоксигеназы (ЛОГ), способных модулировать резервную мощность адаптационных процессов в органе [2]. Перенос акцента в изучении патогенеза ренальных дисфункций на состояние метаболизма арахидоновой кислоты у пострадавших [3] также связан с изучением возможности развития хронического воспалительного процесса в почках после тяжелой термической травмы кожи.

Задачей данного исследования явился анализ адаптационных механизмов и морфологического состояния почек в отдаленные сроки после термической травмы у животных с разной активностью ЦОГ, что позволит теоретически сформулировать подходы к диагностике и лечению пациентов с глобульными ожогами кожи.

**Материал и методы.** Отобрали взрослых самцов крыс линии Вистар, у которых предварительно определяли реактивность организма в тесте с агрегацией тромбоцитов при инкубации с разными дозами фактор-активации тромбоцитов (ФАТ): от 0,1 до 5,0 мкМ. На основании хемосенситивности ФАТ-рецепторов животных распределили на три группы: нормо-, гипер- и гипореактивные. В каждой из групп оценивали метаболизм арахидоновой кислоты в суспензии моноцитов ( $1 \cdot 10^6$  клеток в 1 мл) по методу [4] с исполь-

зованием ингибиторов и стимуляторов ЦОГ и ЛОГ. Для анализа нами использованы гиперреактивные крысы, у которых на фоне низкой активности ЛОГ выявили сниженную (группа А) и повышенную (группа Б) резервную мощность ЦОГ. У экспериментальных животных ( $n=60$ ) под наркозом моделировали термическую травму кожи площадью 20–25 % общей поверхности тела по методу [5]. Парциальные функции почек изучали через 3 мес после травмы до и на высоте 5% -ной водной нагрузки. Аналогичные функциональные пробы выполнены у 15 интактных животных. Концентрацию креатинина в моче и плазме определяли на спектрофотометре СФ-46 (Россия) в реакции с пикриновой кислотой, осмолярность оценивали криоскопическим методом на осмометре «ОМКА 1Ц-01». Содержание электролитов в моче и плазме определяли методом пламенной фотометрии. Парциальные функции почек рассчитывали по общепринятым формулам [6]. Подготовка материала для световой микроскопии включала фиксацию почек в 10% -ном растворе формалина на 0,1% -ном фосфатном буфере (рН 7,4), обезвоживание в спиртах возрастающей концентрации, просветление в ксилоле и заливку в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной ( $5,0 \pm 1,0$ ) мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, а также по методу ван Гизон. С помощью морфометрического анализа оценивали состояние тканевых элементов коркового и мозгового вещества почек. Различия показателей между животными опытных и контрольной групп оценивали методом вариационной статистики по t-критерию Стьюдента.

**Результаты.** У животных групп А и Б через 3 мес после ожога кожи при свободном водном режиме выявлена различная степень

снижения концентрационного индекса ( $U_{osm}/P_{osm}$ ) – соответственно на 17,6 и 33,0 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем (интактные животные). Также более высокие значения экскретируемой фракции натрия ( $EF_{Na}$ ) выявлены у животных группы Б (на 46,8 % больше, чем у животных группы А;  $p < 0,05$ ). Через 6 мес после травмы в группе А происходило восстановление функциональной полноценности почек до контрольных значений. В группе Б фоновые значения функции почек свидетельствуют о сохранении нарушений транспортных процессов в нефронах, подтверждением чего могут быть более высокие значения диуреза и клиренса натрия (на 46 %;  $p < 0,05$ ), а также снижение концентрационного индекса (на 37,2 %;  $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем. Использование нагрузочной пробы позволило выявить скрытые функциональные нарушения в нефронах.

У животных группы А через 3 и 6 мес пика экскреции воды ( $EF_{H_2O}$ ) были выше соответственно в 19,7 и 23,3 раза по сравнению с исходными значениями. В группе Б значения  $EF_{H_2O}$  возрастали практически в одинаковой степени: соответственно в 15,9 и 15,7 раза по сравнению с фоновыми значениями. При сравнении показателя у экспериментальных и интактных животных через 6 мес на высоте водной нагрузки установили снижение его абсолютных значений:  $EF_{H_2O}$  в группе А достигала ( $6,74 \pm 0,28$ ) %, в группе Б – ( $6,36 \pm 0,20$ ) %, у интактных животных – ( $7,25 \pm 0,26$ ) %. Таким образом, даже к концу 6 мес у животных группы Б сохранялось статистически значимое снижение экскреции жидкости в канальцах. Необходимо подчеркнуть, что значения скорости клубочковой фильтрации до и на высоте водной нагрузки в обеих группах через 3 и 6 мес после травмы находились в пределах контрольных значений. Скорость выведения избытка воды после термической травмы у жи-

вотных групп А и Б различалась. Через 3 и 6 мес за 1 ч крысы группы А теряли соответственно ( $66,4 \pm 1,7$ ) и ( $68,5 \pm 1,8$ ) % жидкости, поступившей в организм; крысы группы Б – ( $60,7 \pm 1,5$ ) и ( $61,6 \pm 1,6$ ) %. У интактных животных за 1 ч удалялось ( $72,5 \pm 2,1$ ) % жидкости. На высоте водной нагрузки через 3 мес после травмы экскреторная фракция натрия повысилась в группе А в 50 раз и в группе Б в 55 раз по сравнению с фоновыми значениями (рис. 1). Через 6 мес прирост  $EF_{Na}$  при индуцированном диурезе снизился и составил: в группе А – 39,3 раза, в группе Б – 42,0 раза (у интактных животных – 39,1 раза) по сравнению с фоновыми значениями.

Для оценки степени участия дистального отдела нефрона в волюморегуляции на высоте водной нагрузки определяли абсолютную величину реабсорбции натрия в дистальном канальце нефрона  $T_{Na}^d$ . Максимальное повреждение данного отдела нефрона на высоте водной нагрузки имело место в группе Б через 3 мес, когда величина  $T_{Na}^d$  оказалась на 24,7 % меньше ( $p < 0,01$ ), чем у интактных животных; в дальнейшем величина показателя не претерпевала изменений. В группе А степень снижения  $T_{Na}^d$  была меньше (через 3 и 6 мес после травмы соответственно на 8 %,  $p < 0,05$ , и 5,6 %,  $p > 0,05$ , по сравнению с контролем).

Через 3 мес после травмы у крыс обеих групп значения концентрационного индекса  $U_{osm}/P_{osm}$  и максимального осмотического разведения мочи  $U_{osm}$  оказались ниже контрольных значений примерно на 30 %. К концу 6 мес величина  $U_{osm}/P_{osm}$  в группе А возвращалась к контрольному значению, а в группе Б оставалась сниженной на 27,4 % ( $p < 0,05$ ) относительно таковой у интактных животных. Следовательно, в течение 6 мес после термической травмы у животных с высокой резервной мощностью ЦОГ сохраняются низкие резервные возможности меха-

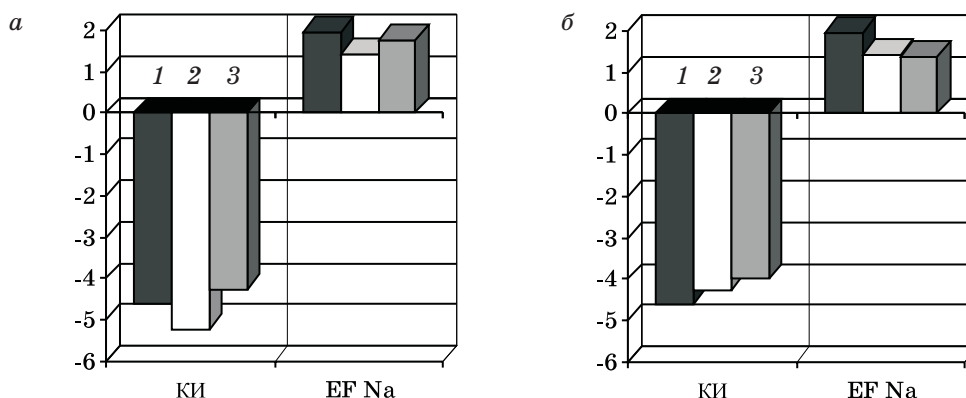


Рис. 1. Динамика значений функции почек на высоте водной нагрузки у животных групп А (а) и Б (б): КИ – концентрационный индекс;  $EF_{Na}$  – экскреторная фракция натрия; по оси ординат – изменение показателей по отношению к фоновым значениям, число раз; 1 – контроль; 2 – 3 мес; 3 – 6 мес

низмов осморазведения, поддерживающих водно-электролитный гомеостаз при введении жидкости, что является фактором риска накопления жидкости в разных компартаментах организма.

У крыс группы А при световой микроскопии через 3 и 6 мес после термической травмы в почке отмечено снижение интенсивности воспалительной реакции в строме и активация репаративных процессов в нефронах. Проведенное морфометрическое исследование позволило уточнить закономерности выявленных изменений. Во-первых, удельный объем канальцев нефронов с нормальным строением постепенно возрастал во всех зонах органа. Причем восстановление структуры канальцев в корковом и мозговом веществе зависело от интенсивности репаративных процессов, пик которых наблюдался через 3 мес после травмы, о чем свидетельствует удельный объем канальцев с соответствующими признаками (рис. 2). Во-вторых,

корковых нефронов, то есть инфильтраты в основном представлены лимфоцитами и в меньшем количестве – макрофагами. В мозговом веществе рыхлая волокнистая соединительная ткань отечна, коллагеновые волокна разволокнены. В корковом веществе имелись два вида измененных почечных телц: с уменьшенным диаметром вследствие разрастания мезангиума и больших размеров с дилатированными капиллярами и расширенным просветом мочевого пространства. Морфологические изменения в эпителиоцитах канальцев нефрона характеризовались различной выраженностью гидропических нарушений и некротических процессов. В группе Б по сравнению с группой А имел место более низкий удельный объем канальцев с нормальным строением во всех изученных зонах почки, что предопределяет снижение резервной мощности нефронов почки. Через 6 мес во всех изученных зонах по сравнению с предыдущим сроком действительно

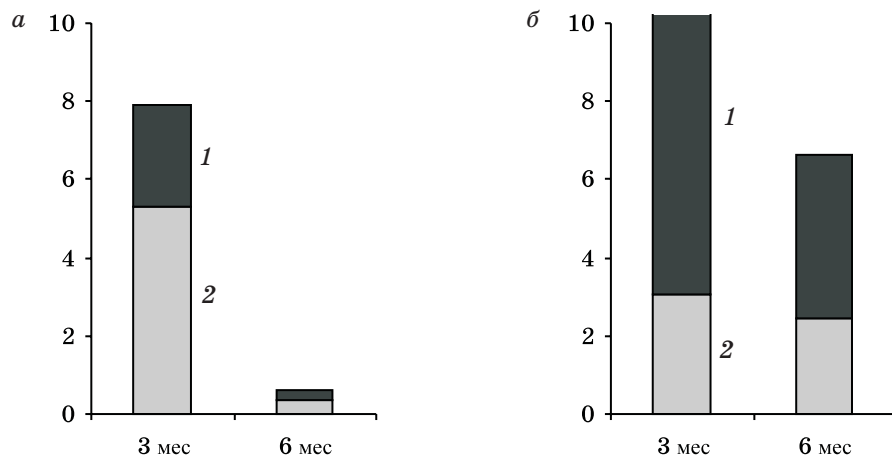


Рис. 2. Динамика распределения почечных канальцев с признаками деструкции (1) и репарации (2) в корковом веществе почек животных групп А (а) и Б (б)

через 3 и 6 мес во 2-й зоне сохранялся более высокий удельный объем канальцев с признаками альтерации, чем в 1-й зоне, что свидетельствует о гетерогенности компенсаторно-приспособительных процессов в разных группах нефронов, которая должна быть учтена при патоморфологическом изучении материала. В-третьих, через 6 мес после травмы удельный объем канальцев с десквамацией эпителия и гидропическими изменениями в 3-й и 4-й зонах был меньше, чем в 1-й и 2-й зонах, что отражает более быстрые темпы восстановления петель Генле по сравнению с проксимальными и дистальными канальцами нефронов.

У крыс группы Б через 3 мес после ожога возрастал удельный объем инфильтратов в рыхлой волокнистой соединительной ткани между канальцами и почечными тельцами

статистически значимо повышался удельный объем канальцев с нормальным строением. Тем не менее абсолютные значения этого показателя не достигали контроля (100 %), более того, были на 8–10 % меньше ( $p < 0,05$ ), чем в группе А, в этот же срок наблюдения.

Более быстрые темпы репарации были присущи суперфициальным и кортикальным нефронам, поскольку по сравнению с предыдущим сроком наблюдения прирост абсолютных значений удельного объема канальцев с нормальным строением в 1-й зоне достигал 16,1 %, тогда как во 2-й зоне, то есть зоне преимущественного расположения юкстамедуллярных нефронов, этот прирост составлял всего 10,4 % ( $p < 0,05$  по сравнению с 1-й зоной). Причем, если количество канальцев с деструктивными процессами бы-

ло сопоставимо в обох зонах, то удельный объем канальцев с гидропическими изменениями во 2-й зоне превышал аналогичный показатель 1-й зоны в 2,6 раза.

Таким образом, проведенные исследования подтверждают гипотезу о возможности сохранения у отдельных индивидуумов функциональных и структурных изменений

в органах в отдаленные сроки после термической травмы кожи [7]. Генетически обусловленная высокая резервная мощность ЦОГ, в частности в моноцитах, регулирующих развитие и поддержание воспаления, может рассматриваться как фактор риска развития ренальных дисфункций после глубоких ожогов кожи.

### Литература

1. Davis K.A., Santaniello J.M., He L.K. et al. Burn injury and pulmonary sepsis: development of a clinically relevant model. *J. Trauma* 2004; 56, 2: 272–278.
2. Eckardt K.U., Rosenberger C., Jurgensen J.S., Wiesener M.S. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease. *Blood Purif.* 2003; 21, 3: 253–257.
3. Hailpern S.M., Cohen H.W., Alderman M.H. Renal dysfunction and ischemic heart disease mortality in a hypertensive population. *J. Hypertens* 2005; 23, 10: 1809–1816.
4. Баринов Е.Ф., Абрамець І.І., Бондаренко Н.М., Баринова М.Е. Роль внутрішньоклітинних сигнальних й ефекторних систем моноцитів у реалізації індивідуальної реактивності організму. *Укр. мед. альманах* 1999; 2, 4: 9–13.
5. Singer A.J., Berruti L., Thode H.C.Jr., McClain S.A. Standardized burn model using a multiparametric histologic analysis of burn depth. *Acad. Emerg. Med.* 2000; 7, 1: 1–6.
6. Наточин Ю.В. Физиология почки: формулы и расчеты. Л.: Наука, 1974. 60 с.
7. Naoum J.J., Roehl K.R., Wolf S.E., Herndon D.N. The use of homograft compared to topical antimicrobial therapy in the treatment of second-degree burns of more than 40 % total body surface area. *Burns* 2004; 30, 6: 548–551.

### МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК У ВІДДАЛЕНІ СТРОКИ ПІСЛЯ ТЕРМІЧНОЇ ТРАВМИ ШКІРИ

*М.М. Лам*

У 60 білих щурів за допомогою цитологічних, функціональних і морфологічних методів досліджували адаптаційні реакції нирок у відповідь на термічну травму шкіри. У щурів з високою резервною потужністю циклооксигенази моноцитів впродовж 6 місяців виявляли порушення транспортної функції нефронів, структурні зміни ниркових канальців та інтерстицію.

**Ключові слова:** опік шкіри, метаболіти арахідонової кислоти, нефрон.

### STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF KIDNEYS IN THE LONG TERMS AFTER A THERMAL SKIN TRAUMA

*М.М. Lam*

Adaptive reactions of the kidney were explored at 60 white rats by the cytological, functional and morphological methods in reply to a thermal skin trauma. The disturbance of transport renal function and the structural changes of the renal tubules and stroma were discovered at the rats with high reserve of monocytes COX capacity during 6 months.

**Key words:** skin burn, metabolites of an arachidonic acid, nephron.

*Поступила 28.10.05*

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОЧЕК КРЫС ПРИ ГИПО- ИЛИ ГИПЕРНАТРИЕВОЙ ДИЕТЕ НА ФОНЕ СУЛЕМОВОЙ ЗАТРАВКИ

*В.С. Шпак, А.И. Гоженко, Б.А. Насибуллин*

*Украинский НИИ медицинской реабилитации и курортологии, г. Одесса  
Украинский НИИ медицины транспорта, г. Одесса*

В эксперименте на 80 белых крысах-самцах, содержащихся на натриевой диете, изучены изменения почечной ткани. Установлено, что сулемовая интоксикация проявляется дистрофическими изменениями проксимальных канальцев, вплоть до их гибели, фиброзом. Более обширные изменения отмечены при гипонатриевой диете, более отграниченные – при гипернатриевой. Исход в рубцовые изменения при гипернатриевой диете четко обозначен на 90-е сутки опыта, при гипонатриевой – на 100-е сутки.

**Ключевые слова:** гипернатриевая диета, гипонатриевая диета, почки, сулема.

Как известно, хроническая почечная недостаточность является исходом таких заболеваний, как гломерулонефрит и пиелонефрит, и может также являться исходом нарушения функции почек, вызванного различными нефротоксикантами. Одной из причин увеличения подобных заболеваний является резкое ухудшение экологической обстановки и возрастание доли в окружающей среде веществ, обладающих нефротоксичностью [1, 2], наиболее известными среди которых являются тяжелые металлы, из них ртуть считается основным нефротоксическим соединением [1, 3]. Действие ртути на патогенез развития патологии почек изучен достаточно полно, однако большинство исследований посвящены острой почечной недостаточности [4]. Исходом развития хронической патологии почек является хроническая почечная болезнь, что свидетельствует о наличии общих механизмов развития как хронической, так и острой почечной недостаточности [5]. В то же время большой интерес вызывает влияние факторов, этиологически не обусловленных, способствующих прогрессированию заболеваний почек, среди которых преобладающим является содержание белка и натрия [6]. Однако влияние натрия на течение токсических нефропатий изучено недостаточно: основная масса работ посвящена развитию обозначенной патологии только в острый период почечной недостаточности [5]. Сказанное предопределило цель исследования – изучить особенности морфологических изменений почек крыс при формировании почечной недостаточности на модели сулемовой нефропатии при гипонатриевой и гипернатриевой диете.

**Материал и методы.** Исследования проведены на 80 белых беспородных крысах-самцах массой 100–120 г. В основную группу вошли крысы, находящиеся на гипонатриевой (28) и гипернатриевой диете (28). В контрольную группу вошли 24 крысы, не получавшие воздействия. 56 крыс подопытной группы получали сулему в дозе 0,4 мг/кг. На 30, 90 и 100-е сутки опыта животных вывели из опыта декапитацией. При этом половине животных, затравленных ртутными соединениями, за 3 ч до выведения из опыта проводили функциональную пробу водной нагрузкой (одномоментное введение воды в количестве, соответствующем 5 % массы тела). После декапитации у животных извлекали почки, которые фиксировали в 4% -ном параформальдегиде. Затем материал проводили через спирты возрастающей концентрации и заливали в парафин по общепринятой методике. Из парафиновых блоков изготавливали микротомные срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином, по ван Гизон, а реакция с толудиновым синим позволяла выявлять гликазаминогликаны [7]. Полученные препараты изучали под световым микроскопом с оценкой структурных нарушений в элементах почки.

**Результаты.** При гистологическом исследовании структуры почек при действии сулемы и гипонатриевой диеты через 30 сут после затравки визуально определяется уменьшение числа почечных телец. Кроме того, в веществе почки внутренние сосуды резко расширены, полнокровны; часть из них трансформирована в лакуны с тонкой недифференцированной стенкой.

При исследовании проксимальных канальцев установлено, что часть из них разрушена и представляет собой конгломерат из белковых масс, обрывков наружных мембран и клеток эпителия с признаками дистрофии. Часть канальцев сохранена, наружная мембрана целая, выстилка эпителиоцитами сохранена. Дистальные канальцы частью представляют собой конгломерат обломков канальца.

При морфологическом исследовании на фоне гипернатриевой диеты через 30 сут после затравки сулемой выявлено визуальное уменьшение числа клубочков в корковом веществе почки. Сохранившиеся клубочки были двух типов. Первый тип – почечные тельца, содержащие сферические организованные капилляры. Капилляры расширены, эндотелий с набухшей цитоплазмой. Ядра пикнотичные, сферические. Наружная мембрана капсулы разрушена, полость клубочка открыта. Клубочки второго типа характеризовались расширенными капиллярами, собранными в сферический клубочек. Наружная мембрана целая, плотная, эпителиальная выстилка не повреждена. Ядра эпителиоцитов увеличены, сочные.

При исследовании выделено несколько видов проксимальных канальцев: 1) группы эпителиоцитов и остатков мембран на месте канальцев; 2) сохранившиеся канальцы с утолщенной базальной мембраной и сохраненной эпителиальной выстилкой; 3) канальцы с сохраненной базальной мембраной и просветом, заполненным массой слущенных эпителиоцитов частью с пикнотическими ядрами, частью с обычного вида ядрами. В дистальных канальцах структура сохранена, эпителий слегка уширен, ядра темные округлые. Край клеток, обращенный в просвет, имеет бахромчатый вид.

У крыс, находящихся на гипонатриевой диете, через 30 сут после введения сулемы при проведении водной нагрузки при гистологическом исследовании визуально определяется уменьшение числа почечных телец. Сосуды резко полнокровны. В интерстиции наблюдаются гиалиновые включения и лимфогистиоцитарные инфильтраты. Полость капсулы резко расширена, базальная мембрана местами разрушена. Полость капсулы расширена. Эндотелий с набухшей цитоплазмой. Полость капсулы резко расширена. Мембрана капсулы разрыхлена, выстлана двумя слоями клеток эпителия. Проксимальные канальцы частично заменены конгломератами из остатков эпителия, мембран, белковых масс. Часть канальцев имеют целую мембрану, выстланы эпителием почти полностью. Цитоплазма эпителиоцитов на-

бухшая, ядро несколько увеличено, край клетки, обращенный внутрь, бахромчатый (рис. 1, а). Дистальные канальцы частично разрушены и представлены конгломератом из ядер, мембран и белковых масс; частично сохранены. Мембрана не повреждена. Эпителий выстилает каналец.

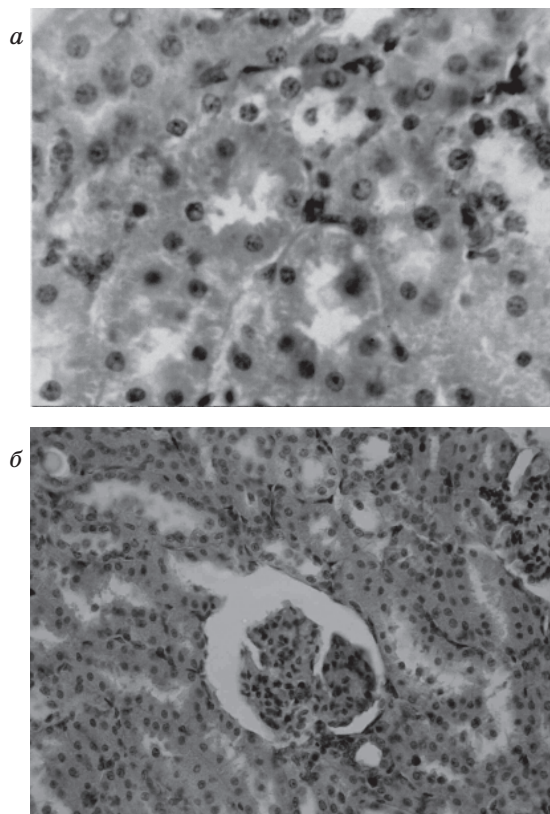


Рис. 1. Почки крысы, получавшей сулему на фоне гипонатриевой диеты. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. об. 40, ок. 10: а – 30-е сутки опыта. Проксимальные канальцы с набуханиями эпителия, фрагментацией мембран; б – 90-е сутки опыта. Почечный клубочек лапчатой формы, набухание эндотелия

В почках крыс, находящихся на гипернатриевой диете, через 30 сут после затравки сулемой при проведении водной нагрузки в корковом веществе в визуальном уменьшенном количестве содержатся клубочки нескольких видов: одни – это сферические капиллярные клубочки, находящиеся в обширной кисте, стенка которой – располагающиеся вокруг канальцы; другие – с разрыхленной наружной мембраной и набуханием ее эпителия. В проксимальных канальцах выявлено наличие кистозных расширений, содержащих разрозненные эпителиоциты, очевидно, это соответствует первому типу измененных канальцев. Определяются сохраненные канальцы с набуханием и зернистостью цитоплазмы эндотелиоцитов. В дис-

тальных канальцах эпителий отечно набухший, клетки содержат сочные округлые ядра. Интерстиций характеризуется отеком разволокнением коллагеновых волокон.

В почках крыс, находящихся на гипонатриевой диете, через 90 сут после введения сулемы в корковом слое число клубочков снижено. Клубочки двух типов. Первый тип клубочков характеризуется наличием фиброзного рубца с небольшим количеством гистиоцитов; второй тип – лапчатой конфигурацией капиллярных петель (рис. 1, б). Эндотелий обычного вида, ядра эндотелиоцитов овальные, темные. Полость капсулы резко расширена, мембрана утолщена и огрублена.

В корковом веществе проксимальных канальцев наблюдаются фиброзные образования, очевидно, это погибшие канальцы. Сохранившиеся канальцы характеризуются целостной утолщенной базальной мембраной. Интерстициальная ткань представлена огрубевшими коллагеновыми волокнами и гистиоцитами.

В почках крыс, находящихся на гипернатриевой диете, на 90-е сутки после затравки сулемой количество почечных телец остается сниженным по сравнению с контролем. Почечные тельца содержат лапчатый или сферический капиллярный клубочек. Наружная мембрана цельная, плотная, выстилка эпителиоцитов целостная. Полость капсулы расширена. Проксимальные канальцы представлены либо скоплениями эпителиоцитов, гистиоцитов и эозинофильных зернистых масс, либо цельными канальцами. Последние выстланы эпителием с базофилией зернистой цитоплазмы, округлым умеренно плотным ядром и легкой бахромчатостью внутреннего края клеток (рис. 2, а). Дистальные канальцы выстланы плоскими эпителиоцитами, просвет свободный. Внутренний край клеток слегка бахромчатый. Ядра темные округлые (рис. 2, б). Интерстициальная ткань характеризуется огрублением волокон, количество которых визуальное увеличено.

У крыс, находящихся на гипонатриевой диете, на 90-е сутки после водной нагрузки в корковом веществе определяется относительно небольшое количество клубочков двух типов: первый тип с фиброзными преобразованиями капиллярного клубочка отличался от такового у крыс без водной нагрузки разрыхлением наружной мембраны и слущиванием части ее эпителиальной выстилки; для клубочков второго типа отличия состояли в расширении капилляров клубочков, мутноватости цитоплазмы эндотелиоцитов и отеком разрыхлении наружной мембраны капсулы. Проксимальные канальцы характери-

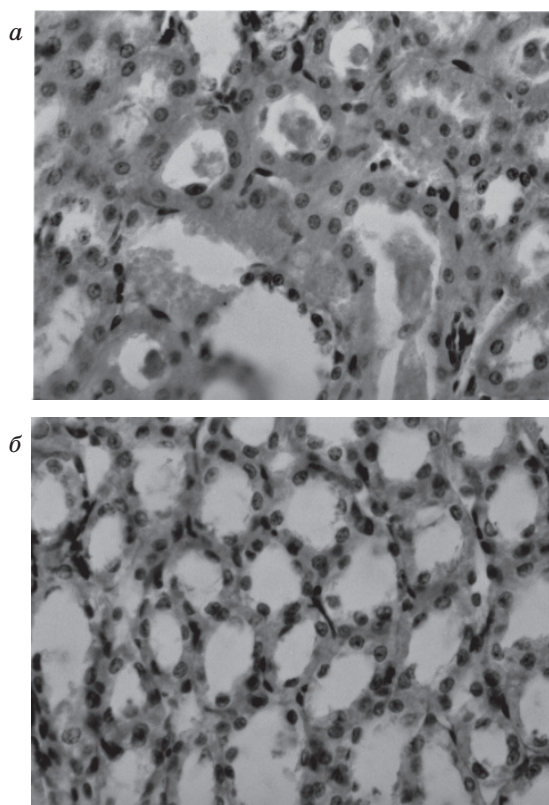


Рис. 2. Почка крысы на 90-е сутки после затравки сулемой на фоне гипернатриевой диеты.

Окраска гематоксилином и эозином.

Ув. об. 40, ок. 10:

а – остатки разрушенных канальцев, бахрома края у сохранившихся канальцев; б – водная нагрузка. Сохранившиеся дистальные канальцы

зовались разрыхлением базальной мембраны и отеком набуханием цитоплазмы эпителиоцитов. Набухание и вакуолизация эпителиоцитов наблюдаются и в дистальных канальцах. Что касается интерстиция, то в нем также имеется диффузное, визуальное определяемое увеличение числа гистиоцитарных элементов.

При гистологическом исследовании почек крыс через 90 сут после сулемовой затравки в случае водной нагрузки (как и без нее) отмечается уменьшение числа клубочков в корковом веществе. Особенности крыс данной группы состоят в появлении отеком пространств вокруг фиброзных узелков на месте погибших клубочков и резком расширении полости капсулы сохранившихся клубочков. В проксимальных канальцах в структуре рубцовых образований у крыс данной группы по сравнению с крысами без водной нагрузки отличий не выявлено. Для дистальных канальцев характерно набухание цитоплазмы эпителиоцитов, что приводит к некоторому сужению просвета канальцев. В интерстиции отмечается отечное разволок-

нение коллагеновых волокон и расширение кистозных полостей.

При гистологическом исследовании крыс, находящихся на гипонатриевой диете, на 100-е сутки, как и на 90-е, в корковом веществе почек количество визуально определяемых клубочков снижено. По структурным особенностям можно выделить два типа клубочков. Капиллярный клубочек первого типа замещен фиброзной тканью с небольшим числом гистиоцитов. Полость капсулы расширена, наружная ее мембрана разрыхлена, но эпителиальная выстилка сохранена. Клубочек второго типа характеризуется лапчатой конфигурацией капиллярных петель, наличием волокон между капиллярными петлями. В проксимальных канальцах установлено наличие рубцовых образований, состоящих из фиброзных волокон, небольшого количества гистиоцитов и остатков белковых масс. В дистальных канальцах наружные мембраны не повреждены. Эпителиоциты плоские, цитоплазма по внутреннему краю бахромчатая. Интерстициальная ткань представлена огрубевшими коллагеновыми волокнами, располагающимися между канальцами диффузно распределяющимися гистиоцитами.

Что касается крыс, находящихся на гипернатриевой диете, на 100-е сутки после затравки сулемой количество почечных телец в корковом веществе уменьшено. Часть почечных телец представлена узелком из фиброзных волокон, гистиоцитов с пикнотическими ядрами и эритроцитов. Наружная мембрана отсутствует, узелки располагаются как бы в кистозной полости.

Проксимальные канальцы в большинстве своем сохраняют обычную структуру: базальная мембрана целая, несколько утолщена. Эпителий полностью выстилает канальцы, цитоплазма эпителиоцитов слегка базофильна. Ядра умеренной плотности, округлые. Просветы свободные. На месте погибших канальцев располагаются рубцовые образования. В них, в отличие от предыдущих сроков наблюдения, определяются только фиброзные волокна и небольшое количество гистиоцитов. В интерстиции определяются огрубевшие коллагеновые волокна и диффузно распределенные гистиоциты.

На 100-е сутки после затравки сулемой крыс, содержащихся на гипонатриевой диете, в подкорковом слое почек также можно выделить два типа клубочков. Клубочки первого типа ничем не отличаются от описанных у крыс без нагрузки; у клубочков второго типа расширен просвет капсулы, наружная мембрана истончена, без эпителиальной выстилки. Для проксимальных канальцев характер-

но появление вакуолей и набухание цитоплазмы эпителиоцитов. При этом в некоторых канальцах набухание настолько выражено, что просвет канальца не определяется. Что касается дистальных канальцев, то изменения состояли в вакуолизации и набухании цитоплазмы эпителиоцитов, то есть в отечных изменениях. В интерстиции определялось неравномерное отечное разволокнение коллагеновых прослоек и местами набухание ядер гистиоцитов. В этом состояло их отличие от канальцев крыс без водной нагрузки.

После проведения водной нагрузки на 100-е сутки установлено, что изменений в рубцово-поврежденных клубочках, кроме расширения кистозной полости, не было. Сохранившиеся клубочки давали две реакции: либо расширение полости капсулы и диапедез эритроцитов, либо расширение полости капсулы и разрушение местами наружной мембраны. В проксимальных канальцах также отмечены две реакции: первая – каналец резко расширялся, при этом эпителиальная выстилка целиком отходила от мембраны и между ней и мембраной формировался просвет; вторая – эпителий канальца резко набухал, в цитоплазме его клеток появлялись вакуоли, а край, близкий к просвету, становился бахромчатым. В интерстиции наблюдались отечное разволокнение коллагеновых волокон и небольшие лакуны в корковом слое, очевидно, на месте погибших канальцев.

#### Выводы

1. Проведение водной нагрузки, независимо от наличия натрия в диете, на которой содержали крыс, длительности послеинтоксикационного периода, сопровождается формированием признаков гидропии: это расширение просвета капсул почечных телец; набухание эпителия проксимальных и дистальных канальцев, вплоть до образования вакуолей; диапедезные выходы эритроцитов; отечное разволокнение интерстиция.

2. Сулемовая интоксикация проявляется дистрофическими изменениями проксимальных канальцев, вплоть до их гибели, фиброзом клубочков (с удлинением постинтоксикационного периода эти изменения фокусируются и замещаются рубцовыми тканями).

3. В зависимости от содержания натрия в диете изменения почечной ткани могут быть при сулемовой интоксикации более обширными – гипонатриевая диета, либо более ограниченными – гипернатриевая диета.

4. Исход в рубцовые изменения при гипернатриевой диете четко обозначен на 90-е сутки опыта, а при гипонатриевой – только на 100-е сутки.

**Литература**

1. Общая токсикология. Под ред. Б.А. Курлянского, В.А. Филова. М.: Медицина, 2002. 608 с.
2. Экологическая токсикология. Под ред. И.М. Турыницы. Ужгород, 1977; Т. 1: 26.
3. *Гоженко А.И.* Нефротоксическое действие сулемы на крыс в зависимости от потребления натрия. Физиология и патология сердечно-сосудистой системы и почек. Чебоксары: Чувашск. гос. ун-т, 1982: 126–128.
4. *Гоженко А.И.* Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. К., 1987. 38 с.
5. *Гоженко А.И., Роговий Ю.Є., Федорук О.С., Кузьменко Г.А.* Патогенез поліуричної стадії нефротоксичної гострої ниркової недостатності. Журн. АМН України 2000; 6, 4: 775–782.
6. Нефрология. Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 1995; Т. 1: 332–343.
7. *Меркулов Г.А.* Курс патогистологической техники. Л.: Медгиз, 1961: 129–137; 157.

**ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН НИРОК ЩУРІВ ПРИ ГІПО- АБО ГІПЕРНАТРІЄВІЙ ДІЄТІ НА ФОНІ СУЛЕМОВОЇ ЗАТРАВКИ**

*В.С. Шпак, А.І. Гоженко, Б.А. Насібуллін*

В експерименті на 80 білих щурах-самцях, що утримувались на натрієвій дієті, вивчено зміни ниркової тканини. Встановлено, що сулемова інтоксикація проявляється дистрофічними змінами проксимальних канальців, аж до самої загибелі, фіброзом. Більші за величиною зміни відмічено при гіпонатрієвій дієті, більш відмежовані – при гіпернатрієвій. Кінець у рубцових змінах при гіпернатрієвій дієті чітко визначений на 90-ту добу дослідження, при гіпонатрієвій – на 100-ту добу.

**Ключові слова:** гіпернатрієва дієта, гіпонатрієва дієта, нирки, сулема.

**COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF MORPHOLOGICAL CHANGES OF KIDNEYS RATS AT HYPO- OR HYPERSODIUM DIET ON BACKGROUND CHLORIDETING PRIMINGS**

*V.S. Shpak, A.I. Gozhenko, B.A. Nasibullin*

In experiment on 80 white rats with contained on diet were investigated the changes of renal tissue. Mercuric chloride the intoxication is shown by dystrophic changes proximal canals, down to their destruction. Depending on the maintenance of sodium in a diet of change renal fabrics can be at mercuric chloride intoxications more extensive – hyponatrium a diet. The outcome in cicatricial changes at hypernatrimum to a diet is precisely designated for 90 day of experience, and at hyponatrium only for 100 day.

**Key words:** *hyposodium the diet, hypersodium the diet, kidney, mercuric chloride.*

Поступила 14.11.05

## ПРОБЛЕМА СИНЬОГНІЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ У СУЧАСНІЙ ВЕТЕРИНАРНІЙ І ГУМАННІЙ МЕДИЦИНІ

*І.Ю. Кучма, О.В. Порт, С.В. Новіков, О.А. Бочаров*

*Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України, м. Харків*

Проаналізовано літературні дані щодо проблеми синьогнійної інфекції у сучасній ветеринарній і гуманній медицині. Обґрунтовано необхідність вивчення питань епідеміології та епізоотології синьогнійної інфекції, біології збудника і розробки нових засобів специфічної профілактики.

**Ключові слова:** синьогнійна паличка, епізоотологія, епідеміологія, фактори патогенності збудника, специфічна профілактика.

В останні роки відбулися значні зміни в етіологічній структурі інфекційної патології людини і тварин. Значно зросла вага інфекційних захворювань, збудниками яких є умовно-патогенні мікроорганізми, серед яких найбільше розповсюдження має синьогнійна паличка – *Pseudomonas aeruginosa* [1–3].

Збудник синьогнійної інфекції – паличка синьо-зеленого гною *Bacillus pyocyaneus*, вперше ізольована у 1862 р. Lucke; чиста культура збудника в 1882 р. була виділена Gessard. Пізніше мікроорганізм одержав назву *Pseudomonas aeruginosa*. За сучасною класифікацією відноситься до роду *Pseudomonas*, родини *Pseudomonadaceae* [2, 3].

За морфологією *Ps. aeruginosa* – паличка 1–3 мкм завдовжки і 0,5–1,0 мкм завширшки, добре фарбується аніліновими фарбами, грамнегативна. У мазку палички розташовуються поодинокі, парами або короткими ланцюжками; рухливі завдяки наявності одного, рідше двох полярно розташованих джгутиків, спор не утворюють, при певних умовах культивування продукують капсулоподібну речовину – позаклітинний слиз, який тонкою кулею оточує мікробну клітину. Синьогнійна паличка добре культивується на простих живильних середовищах в аеробних умовах при 30–37 °С. Однією з її особливостей є обмежена потреба в живильних речовинах, що забезпечує високу життєздатність бактерій в умовах майже повної відсутності джерел живлення. Характерною біологічною ознакою виду *Ps. aeruginosa* є унікальна здатність синтезувати водорозчинний феназиновий пігмент – піоціанін. Більшість культур *Ps. aeruginosa* утворюють пігмент – флюоресцеїн або піовердин, а деякі штами здатні синтезувати й інші пігменти – червоний (піорубін), чорний (піомеланін) або жовтий (оксифеназин) [3, 4].

Синьогнійна паличка є антагоністом грампозитивної гноєрідної мікрофлори, при

пригніченні якої антибіотиками безперешкодно розмножується (сама ж відрізняється природною стійкістю до антибіотиків і антисептиків), здатна до епідемічного розповсюдження R-фактора множинної стійкості до ліків у популяції [4]. Патогенні властивості синьогнійної палички зумовлені комплексом токсинів і активних ферментів. Основними факторами, що зумовлюють потенціальну патогенність збудника синьогнійної інфекції, є екзотоксин А, екзоензим S, гемолізину, нейрамінідаза, лейкоцидін, протеаза, еластаза, лецитиназа, ліпополісахариди, екстрацелюлярний слиз, адгезини [2, 5, 6].

Особливої уваги заслуговує питання про джерела і шляхи передачі збудника. Вважається, що основним екологічним біотопом *Ps. aeruginosa* є шлунково-кишковий тракт людини або тварини, звідки синьогнійна паличка попадає в ґрунт, воду, їжу та різноманітні об'єкти зовнішнього середовища. Відомо, що збудник синьогнійної інфекції часто виділяється з води. Певний інтерес мають дані щодо вилучення синьогнійної палички з питної води в різних країнах і про знаходження збудника в підземних питних водах. Є приклади колонізації *Ps. aeruginosa* живих істот, що населяють ріки, моря та океани [2, 3]. Важливою є роль людини як джерела внутрішньогоспітальної інфекції (ВГІ), оскільки ця проблема має велике практичне значення. Синьогнійну інфекцію можна розглядати як типову ВГІ опікових, педіатричних і акушерських стаціонарів, число епідемій в яких зростає з кожним роком. Резервуаром збудника синьогнійної інфекції можуть бути також лікарські розчини, миючі антисептичні засоби і важкоприступне для очищення реанімаційне обладнання [2, 3]. *Ps. aeruginosa* може викликати ураження різних систем і органів (гнійна інфекція ран і термічних уражень, артрити, гнійні плеврити, абсцеси легень, виразки шкіри, захворюю-

вання сечовивідних шляхів, отити, менінгіти, сепсис, ентерити, харчові токсикоінфекції тощо) [1, 2, 7–10]. Синьогнійна паличка є одним з основних патогенів, що викликають гноетворні процеси при великих опікових поразках; її питома вага при опікових інфекціях становить 80 %, при цьому у випадках переходу інфекційного процесу в септичну форму летальність досягає 90–100 % [2, 3, 8].

Джерелом первинної контамінації опікової рани багатьох авторів вважають мікрофлору шлунково-кишкового тракту, яка потрапляє до кровотоку задовго до інфікування рани. Експериментальними дослідженнями показано, що опікова травма веде до зміни кишкової флори, зменшується рівень імуноглобуліну А і відбуваються транслокація та ендотоксемія [11].

Опіковий сепсис вважається основною причиною летального результату при синьогнійній інфекції – більш ніж 50 % випадків. Синьогнійна інфекція займає провідну роль в етіологічній структурі опікового сепсису за поширенням, різноманітністю клінічного прояву і рівнем летальності [11]. Інфікування опікових ран часто призводить до виникнення інших гнійно-запальних захворювань, що безпосередньо не пов'язані з опіковою інфекцією. Так, за даними [2], частота виникнення пневмоній, зумовлених *Ps. aeruginosa*, при інфікуванні опікових ран, досягає 25–40 %.

*Ps. aeruginosa* може викликати дерматологічні синдроми, не пов'язані з опіковими ураженнями або ж з інфікуванням відкритої ранової поверхні [12]. Також вона здатна викликати первинні кон'юнктивіти, дакриоцистити і целюліти очниці, що часто буває пов'язано із синуситами гратчастої кістки і виникає частіше у дітей. Блефарокон'юнктивіти іноді спостерігають у деяких онкологічних хворих після хіміотерапії. Інфекція може торкатися одного чи обох очей. *Ps. aeruginosa* – найбільш розповсюджений вид збудників, здатних викликати виразки рогівки. Звичайно інфекція розвивається швидко і може привести до паноптальміту. Первинні інфекції очей можуть викликати контаміновані *Ps. aeruginosa* препарати флюоресцеїну, косметика, а також імплантовані чужорідні тіла [13]. Описані також кератокон'юнктивіти вірусної етіології, ускладнені вторинною синьогнійною інфекцією [7]. Відмічено розвиток нозокоміального риносинуситу, зумовленого *Ps. aeruginosa*, що, як правило, виникає у пацієнтів відділень реанімації та інтенсивної терапії [8].

Поширеною інфекцією, що локалізується в шлунково-кишковому тракті, в госпітальних умовах є псевдомоназний некроти-

зуючий коліт. При цьому найчастіше уражається сліпа кишка, хоча в процес може втягнутись увесь товстий відділ кишечника. До даної інфекції найбільш схильні діти з гострою формою лейкозу і хворі з нейтропенією. У хворих з гострим лейкозом розвиток даного процесу може ініціювати гематогенну дисемінацію збудника [2, 13]. Неспецифічні виразки слизової оболонки шлунково-кишкового тракту можуть колонізуватися *Ps. aeruginosa*. Псевдомонадні ентерити клінічно подібні до черевного тифу (діарея, лихоманка, головний біль, протрація). У таких хворих кількість синьогнійної палички може досягати 50–75 % усієї мікрофлори фекалій [5]. Інтраабдомінальні інфекції, викликані *Ps. aeruginosa*, значно гірше піддаються антибіотикотерапії в порівнянні з такими ж інфекціями іншої етіології [12]. Нозокоміальні інфекції у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії після абдомінальної терапії досягають 32 %, приблизно в 25 % випадків (з коливаннями в той чи інший бік) збудником виступає *Ps. aeruginosa* [9].

Досить часто виникає інфікування синьогнійною паличкою сечовивідної системи при катетеризації хворих. Вважається, що перехресна контамінація сечових шляхів відбувається у 40 % пацієнтів стаціонара, яким проводили катетеризацію сечового міхура, за даними даними цей показник може досягати 60 %. Інфекція нерідко протікає безсимптомно, але можливий розвиток пієлонефритів і навіть септичного процесу. Описано ураження сечостатевої системи у дітей, хворих на лейкоз, гангрену органів статевої системи, інфекцію, що виникла після купання в басейні [2].

Синьогнійна паличка викликає ураження кісток і суглобів у порівняно рідких випадках. Звичайно такі ураження зустрічаються у дітей. У хворих діабетом синьогнійна паличка може служити причиною остеомиєліту скроневої кістки при отитах, ураження кісток спостерігають при онкологічних захворюваннях, при катетеризації судин, часто вертебральний остеомиєліт виявляють у наркоманів. За даними [14], серед хворих у відділенні гнійної остеології в 48,8 % випадків збудником була синьогнійна паличка. Виявлено, що в 19,9 % випадків збудник було занесено ззовні, а в 40,8 % – мало місце внутрішньолікарняне зараження. У відділенні відзначена активна циркуляція різних за біологічними характеристиками штамів синьогнійної палички (виділено 14 фаговарів цього збудника, але тільки три з них були віднесені до госпітальних).

Відмічено наявність внутрішньолікарняної інфекції (ВЛІ) *Ps. aeruginosa* після прове-

дення операцій на верхньощелепних пазухах, що розцінено як можливість розвитку ВЛІ.

Останнім часом відзначається збільшення випадків менінгіту, що викликається *Ps. aeruginosa* [2]. Так, серед немовлят – близько 5 %, серед онкологічних хворих – 10 % випадків. Менінгіт, що викликається синьогнійною паличкою, може виникати внаслідок хірургічних маніпуляцій в ділянці голови та шиї, при спинальній анестезії [2].

Ендокардити, зумовлені синьогнійною інфекцією, виникають порівняно рідко – в 0,7 % випадків, але хвороба характеризується дуже тяжким перебігом і без лікування практично завжди закінчується летально. Інфекційний процес нерідко виникає після різних хірургічних втручань на серці, легенях тощо. Істотним фактором виникнення синьогнійних ендокардитів вважається наркоманія. Найбільш часто при ендокардитах уражаються мітральний і аортальний, а також тристулковий клапани [13].

Синьогнійна паличка здатна колонізувати респіраторну систему (верхні дихальні шляхи, бронхи, альвеоли) в осіб зі зниженою резистентністю організму. Колонізація синьогнійною паличкою респіраторної системи починається з процесу адгезії бактерій до епітеліальних клітин ротової порожнини з наступною колонізацією трахеї і розвитком на цьому фоні пневмонії. Особливо схильні до цього хворі з гематологічними новоутвореннями, діабетом, кістозним фіброзом, хронічними захворюваннями легень, серця, а також особи, що піддавалися хірургічному втручанню.

При синьогнійній пневмонії у хворих відмічаються гранулоцитопенія, брадикардія, гарячка, інтоксикація, при рентгенологічних дослідженнях виявляють бронхопневмонічні інфільтрати, дрібні абсцеси [2, 13]. Антибіотикотерапія при псевдомонадних пневмоніях малоефективна (летальність 50–80 %), що, очевидно, пов'язано з поганим проникненням антибіотиків у бронхіальний секрет. Багато штамів *Ps. aeruginosa* продукують цефалоспориразу I класу, що зумовлює їх резистентність до піперациліну, азтреонаму та цефтазидиму. Крім того, селекція резистентних штамів синьогнійної палички в результаті використання антибіотиків для профілактики протягом значного часу є фактором ризику [15].

В останні роки, незважаючи на поліпшення лікування опікових ран, інфекційні ускладнення, особливо пневмонія, залишаються головною проблемою при опіках. Встановлено, що 77 % смертей у хворих з опіками шкіри пов'язано з пневмоніями. Доведено, що навіть невеликі глибокі опіки (10 % поверхні тіла) разом з інфікуванням трахео-

бронхіального дерева призводять до пневмоній і системних захворювань. Термоінгаляційна травма збільшує ризик інфекційних ускладнень втричі [16].

Синьогнійна інфекція, як правило, локалізується в місцях накопичення і застою рідини: в трахеостомах, нижніх відділах легень. Найбільш небезпечними із гнійних інфекцій, що викликаються *Ps. aeruginosa*, вважають вентилятораасоційовані пневмонії (ВАП). Ризик виникнення ВАП різко зростає при використанні цефалоспоринів III покоління, при тривалій госпіталізації, обструктивних захворюваннях легень. Летальність при бактеріологічно підтвердженій ВАП сягає за 70 %. При псевдомонадних пневмоніях виділення культур збудника з крові вдається рідко, у той же час з мокротиння *Ps. aeruginosa* виділяється в 80 % випадків [2, 15, 17].

Відзначається збільшення частоти виділення *Ps. aeruginosa* із вмісту респіраторного тракту хворих на хронічний бронхіт і пневмонію з ураженням плеври. Летальність при класичній пневмококової пневмонії складає 2–3 %, при пневмонії, зумовленій синьогнійною паличкою, – 72 %. Так, у хворих на хронічний бронхіт, хронічний абсцес легень і гнійний плеврит чи емпієму легень при первинному обстеженні *Ps. aeruginosa* вилучали в 33,3 % випадків, при повторному – в 54,9 %. З промивних бронхіальних вод здорових людей синьогнійна паличка не вилучається [1].

Частим внутрішньолікарняним інфекційним захворюванням, що призводить до летального результату, є нозокоміальна (госпітальна) вторинна пневмонія.

Дані останніх років свідчать про зростаючу роль синьогнійної палички як етіологічного фактора при захворюваннях сільськогосподарських тварин. При цьому серед фахівців, що займаються синьогнійною інфекцією, немає єдиної думки щодо ролі *Ps. aeruginosa* в патології тварин. Деякі автори заперечують етіологічне значення цього мікроорганізму. Однак більшість все ж таки вважають, що синьогнійна паличка зумовлює низку специфічних патологічних процесів у сільськогосподарських тварин [9].

Установлено, що інфікування корів синьогнійною паличкою сприяє розвитку ендометритів, абортів, загибелі ембріонів, маститам, у биків-плідників спостерігається запалення органів сечостатевої системи, у молодняка – шлунково-кишкові і респіраторні захворювання. Доведено етіологічну роль *Ps. aeruginosa* при захворюваннях хутрових звірів. Крім того, синьогнійна паличка часто інфікує сечостатевий тракт великої рогатої худоби, що негативно відображається на

стані племінного господарства. Синьогнійна паличка має немаловажне етіологічне значення при пневмоентеритах молодняка як в асоціаціях з ентеробактеріями, так і самостійно [9]. Однак практика показує, що ветеринари не приділяють належної уваги збудникам синьогнійної інфекції, що пов'язано з відсутністю єдиних підходів до діагностики псевдомонозів, а також малою специфічністю клінічних симптомів і подібністю з захворюваннями іншої етіології.

У загальному комплексі протиепідемічних і протиепізотичних заходів перспективним напрямком у регулюванні циркуляції синьогнійної палички визнано необхідність створення імунобіологічних препаратів для етіотропної профілактики та терапії синьогнійної інфекції. Протягом останніх десятиріч проводиться розробка вакцинних препаратів синьогнійної палички як на основі цільної бактеріальної клітини, так і її окремих структурних елементів. Комплексні дослідження, проведені в цьому напрямку, показали, що моновалентні та рибосомальні вакцини забезпечують при імунізації формування короткочасного імунітету та мають протективну активність лише по відношенню до гомологічних сероварів синьогнійної палички. Застосування полівалентних корпускулярних вакцин синьогнійної палички обмежено високою реактогенністю, токсичністю та складністю їх стандартизації за антигенним складом [17]. Більш задовільні результати отримано при визначенні імуногенного потенціалу хімічних вакцин, виготовлених шляхом фракційного вилучення окремих компонентів клітинно-хімічної структури та безклітинних фільтратів синьогнійної палички.

Останнім часом ведуться дослідження в напрямку використання в якості імуногенної субстанції синьогнійної палички піоціаніну [4]. Встановлено, що піоціанін характеризується імуногенними властивостями та здатний до індукції антитілоутворення і формування антимікробного імунітету. Лікувально-профілактичний ефект антипіоціанінової сироватки пов'язують із специфічним блокуванням на екзоцелюлярному та внутрішньоклітинному рівнях, що пригнічує процеси дихання мікробної клітини. Перспективними є дослідження з розробки анатоксину синьогнійної палички. Встановлено, що анатоксин, отриманий з екзотоксину А, індукуює синтез специфічних антитоксичних і антимікробних антитіл. Доведено його високу протективну активність, нешкідливість і ареактогенність.

Разом з тим аналіз основних факторів патогенності синьогнійної палички свідчить

про те, що рівень її вірулентності певною мірою залежить не лише від продукції екзотоксину А, а також від екзоензиму S, цитотоксинів, екстрацелюлярного слизу, гемолізину, протеолітичних ферментів, наявності фібріальних адгезинів. Неможливість означити єдиний фактор вірулентності, що зумовлює патогенність синьогнійної палички, свідчить про необхідність вивчення загального імуногенного потенціалу збудника, який комплексно визначається антигенною дією екзоцелюлярних метаболітів і відповідних компонентів хімічної структури мікробної клітини з метою виявлення можливості їх використання в якості потенційних вакцинних препаратів.

Основним недоліком існуючих вакцин є їх висока реактогенність, токсичність і штамова специфічність. Штамова гетерогенність синьогнійної палички визначає необхідність створення полівалентних вакцин з урахуванням особливостей серотипів циркулюючого збудника. Недоліком анатоксинів слід вважати низьку імуногенність, що проявляється у розвитку протективно обмеженого і недостатньо стійкого імунітету [2-4].

Аналіз літературних даних свідчить про те, що в останні роки в етіологічній структурі інфекційної патології людини і тварин відзначено зменшення числа захворювань, зумовлених облігатно-патогенними збудниками. Значно зросла питома вага інфекційних захворювань, збудниками яких є умовно-патогенні мікроорганізми, серед яких найбільше розповсюдження має *Pseudomonas aeruginosa*. В той же час, як свідчить практика, в гуманній та ветеринарній медицині не приділяється належної уваги проблемі синьогнійної інфекції, що зумовлено відсутністю єдиних підходів до її діагностики та профілактики. Незважаючи на наявність численних літературних джерел з проблеми синьогнійної інфекції, багато питань вивчення закономірностей, що характеризують перебіг епідемічного процесу при цій інфекції, ще потребує теоретичного та практичного обґрунтування. Вельми актуальними задачами науки та практики сьогодення є вивчення біологічних властивостей збудника, розкриття складних механізмів патогенезу синьогнійної інфекції, розробка нових підходів до діагностики та профілактики захворювань у людини і тварин.

Таким чином, як сама синьогнійна паличка в якості об'єкта наукового дослідження, так і синьогнійна інфекція в цілому можуть бути віднесені до однієї з найважливіших проблем гуманної та ветеринарної медицини.

**Література**

1. Антипенко В.П., Куницкая С.А., Рудницкая Л.С. Энтеробактерии и *Pseudomonas aeruginosa* в этиологии хронических заболеваний легких и плевры. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. 1990; 9: 24–27.
2. Беляков В.Д., Ряпис Л.А., Илюхин В.И. Псевдомонады и псевдомонозы. М.: Медицина, 1990. 224 с.
3. Мороз А.Ф., Анциферова Н.Г., Баскакова Н.В. Синегнойная инфекция. Под ред. А.Ф.Мороз. М.: Медицина, 1988. 256 с.
4. Дикий І.Л., Філімонова Н.І., Гейдеріх О.Г. та ін. Піоціанін як імуногенна субстанція синьогнійної палички. Вісник фармації 1999; 2 (20): 137–140.
5. Гайдаш І.С., Флегонтова В.В., Казимирко Н.К. та ін. Шпитальні інфекції на межі тисячоліть. Луганськ: Елтон-2, 2000. 63 с.
6. Rumbaugh K.P., Griswold J.A., Iglewski B.H., Hamood A.N. Contribution of quorum sensing to the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* in burn wound infections. Infect. Immunol. 1999; Nov., 67 (11): 5854–62.
7. Бабушкин А.Э., Гимранов Р.М. Эпидемический кератоконъюнктивит, осложненный вторичной синегнойной инфекцией. Вестн. офтальмол. 1991; 107, 2: 2.
8. Внутрибольничные инфекции: Пер. с англ. Под ред. Р.П. Венцела. М.: Медицина, 1990. 656 с.
9. Кассич В.Ю. Роль синегнойной бактерии в ассоциациях условно-патогенной микрофлоры, выделяемых при пневмоэнтеритах молодняка: Матер. Междунар. науч. конф. «Общая эпизоотология: иммунологические, экологические и методологические проблемы», г. Харьков, 20–22 сентября 1995 г. Харьков, 1995: 197–200.
10. Мінухін В.В. Мікробіологічне обґрунтування розробки препаратів для профілактики і лікування синьогнійної інфекції: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Харків, 1997. 32с.
11. Chen H.Y., Yuan M. National survey of susceptibility to antimicrobials amongst clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. J. Antimicrob. Chemother. 1995; 35, 4: 521–534.
12. Сидоренко С.В., Гельфанд Е.Б., Мамонтова О.А. Госпитальные инфекции, вызванные синегнойной палочкой. Значение для интенсивной терапии. Анестезиол. и реаниматол. 1999; 3: 46–53.
13. Bodey G.P., Bolivar R., Fainstein V. Infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Rev. Infect. Dis. 1983; 8: 279–313.
14. Асланов Б.И. Обоснование применение бактериофага для борьбы с синегнойной инфекцией в травматологическом стационаре: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2001. 24 с.
15. Chatzinikolaou I., Abi Said D., Tarrand J.J. et al. Recent Experience in *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia in Cancer Patients. 37th ICAAC Conference; 1997.
16. Pruitt B.A., Lindberg R.B., McManus W.F. et al. Current approach to prevention and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in burned patients. Rev. Infect. Dis. 1983; V. 5: .
17. Bloch M., Soundy C., Gtitznan A.A. Infections from *Pseudoinonas oilier tran aeruginosa*. Rev. Inst. Invest. Med. 1982; 11: 364–390.

**ПРОБЛЕМА СИНЕГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИИ В СОВРЕМЕННОЙ ВЕТЕРИНАРНОЙ И ГУМАННОЙ МЕДИЦИНЕ**  
**И.Ю. Кучма, О.В. Порт, С.В. Новиков, А.А. Бочаров**

Проанализированы литературные данные, касающиеся проблем синегнойной инфекции в современной ветеринарной и гуманной медицине. Обоснована необходимость изучения вопросов эпидемиологии и эпизоотологии синегнойной инфекции, биологии возбудителя и разработки новых средств специфической профилактики.

**Ключевые слова:** синегнойная палочка, эпизоотология, эпидемиология, факторы патогенности возбудителя, специфическая профилактика.

**PROBLEM OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA INFECTION IN VETERINARY AND HUMAN MEDICINE****I.Yu. Kuchma, O.V. Port, S.V. Novikov, A.A. Bocharov**

The article is devoted to analysis dates about problem of *Pseudomonas aeruginosa* infection in veterinary and human medicine. Necessity of studying of questions of epidemiology and epizootology of a pyocyanic infection contamination, biology of the originator and development of new agents of specific prophylaxis is proved.

**Key words:** *Pseudomonas aeruginosa*, epizootology, epidemiology, factors of pathogenicity stimulus, specific prophylaxis.

Поступила 10.11.05

## СПЕКТРОФЛУОРИМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСТРАКТОВ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ФРАГМЕНТОВ ОРГАНОВ СВИНЕЙ I. СОБСТВЕННАЯ ФЛУОРЕСЦЕНЦИЯ

*С.Е. Гальченко, Т.С. Дюбко, Л.Д. Паценкер\*, Б.П. Сандомирский*

*Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков  
\*Институт монокристаллов НАН Украины, г. Харьков*

Исследованы спектральные свойства безбелковых экстрактов криоконсервированных фрагментов поджелудочной железы, печени и селезенки половозрелых свиней и их влияние на собственную флуоресценцию альбумина. Установлен факт связывания веществ, входящих в состав экстрактов как с изолированным альбумином, так и с альбумином сыворотки крови донора, что может рассматриваться как один из механизмов их доставки к соответствующим органам и тканям.

**Ключевые слова:** экстракты ксеногенных тканей, альбумин, спектрофлуориметрия.

В экспериментах и клинической практике установлено, что препараты из ксеногенных органов, в том числе и экстракты, обладают высокой биологической активностью, проявляющейся, в частности, в стимуляции репаративных и регенерационных процессов в организме [1]. Такое действие экстрактов связывают с наличием в них биологически активных веществ, в первую очередь тканеспецифичных пептидов. Считается, что основная функция этих пептидов заключается в регуляции пролиферативной активности клеток соответствующей ткани, а также в стимуляции репаративных процессов в поврежденных клетках. Известно также, что такие пептиды являются видонеспецифичными [2] и, следовательно, могут найти применение как стимуляторы репарации и регенерации в соответствующих органах при тех или иных патологических состояниях. Вместе с тем использование препаратов, содержащих свободные пептиды, в клинической практике затруднено прежде всего из-за их быстрого расщепления протеазами крови, цереброспинальной жидкости и других биологических сред. Однако в связанном состоянии, в первую очередь с альбумином сыворотки крови, такие пептиды не подвергаются деградации и могут, после введения в организм, поступать в неизменном виде к соответствующим органам и клеткам. В связи с этим нами были исследованы спектральные свойства тканевых экстрактов (ТЭ), полученных из печени, селезенки и поджелудочной железы свиней, а также связывание биологически активных веществ, входящих в них, с сывороточным альбумином человека (САЧ) и альбумином сыворотки крови методом спектрофлуориметрии.

**Материал и методы.** Использовали безбелковые экстракты криоконсервированных фрагментов печени, селезенки и поджелудочной железы половозрелых свиней, которые получали, инкубируя деконсервированные фрагменты в изотоническом растворе NaCl в соотношении 1 : 10 при 20–23 °C в течение 60 мин. Для удаления термолабильных белков экстракты кипятили на водяной бане 15 мин и фильтровали. Готовые препараты хранили в замороженном состоянии при температуре жидкого азота (–196 °C) [3]. Эксперименты проводили на 3–5 независимо полученных препаратах с содержанием пептидов 100 мкг/мл. Содержание пептидов определяли спектрофотометрическим методом [4]. Использовали САЧ фирмы «Sigma» (США) в конечной концентрации 25 мкмоль/л и сыворотку крови здоровых доноров (5 образцов), которую разводили изотоническим раствором в 40 раз. Спектры флуоресценции (СФ) тканевых экстрактов возбуждали светом с длинами волн 280 нм (тирозиновая и триптофановая флуоресценция) и 296 нм (триптофановая флуоресценция) и измеряли на спектрофлуориметре «Varian Cary Eclipse» (США) с автоматической коррекцией. Ширина входной и выходной щелей монохроматоров составляла 5 нм. Для устранения эффекта «внутреннего фильтра» образцы разводили так, чтобы их оптическая плотность на длине возбуждения флуоресценции не превышала 0,1. Все спектральные измерения выполняли при комнатной температуре в стандартных кварцевых кюветках 1×1×3 см.

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием метода Стьюдента–Фишера [5].

**Результаты и их обсуждение.** СФ тканевых экстрактов находится в области 290–450 нм (рис. 1). При возбуждении светом с длиной волны 280 нм максимум СФ находится в области 340–354 нм, что может свидетельствовать о наличии в экстрактах доступных растворителю или находящихся в свободном состоянии остатков триптофана (таблица). При возбуждении триптофановых остатков ( $\lambda_{\text{возб}} = 296$  нм) значительное возгорание флуоресценции наблюдается в экстрактах поджелудочной железы, в то время как в экстрактах селезенки вклад триптофановой флуоресценции оказался наименьшим, а в экстрактах печени, наряду с полосой триптофановой флуоресценции при 336 нм, проявился пик при 370 нм, по-видимому, небелковой природы. В то же время при более коротковолновом возбуждении ( $\lambda_{\text{возб}} = 280$  нм) в СФ экстрактов поджелудочной железы и селезенки выявляется вклад плеч при 306–307 нм, который в белках часто относят к флуоресценции тирозиновых остатков либо к испусканию триптофанов, не контактирующих с растворителем [6, 7].

Наблюдаемые различия в СФ тканевых экстрактов подтверждают данные о том, что в их состав входят пептиды и небелковые

компоненты, различающиеся как по количественному соотношению, так и по аминокислотному составу [3, 8]. Таким образом, спектрофлуориметрический анализ ввиду быстроты получения результатов и высокой чувствительности может быть использован в качестве метода экспресс-оценки состава и качества препаратов, получаемых из ксеногенного сырья.

В связи с тем, что тканевые экстракты проявляют высокую биологическую активность [1], представляет интерес выяснить молекулярные механизмы их воздействия на организм и, в частности, их взаимодействия с белками плазмы крови. Проведенные исследования показали, что добавление исследуемых тканевых экстрактов к сыворотке крови приводит к снижению ее собственной флуоресценции и изменению формы и положения спектров (рис. 2). Наибольшие изменения СФ сыворотки крови, выражающиеся в усилении ее триптофановой флуоресценции и снижении спектра общей флуоресценции ( $\lambda_{\text{возб}} = 280$  нм), наблюдались в случае добавления экстрактов поджелудочной железы. Менее выраженное влияние на СФ сыворотки крови оказывали экстракты печени и селезенки.

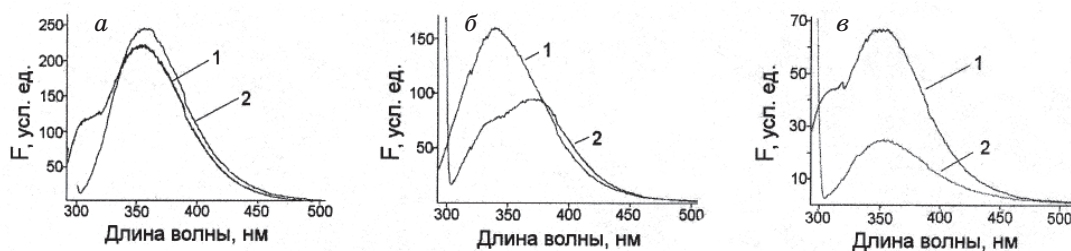


Рис. 1. Спектры флуоресценции тканевых экстрактов поджелудочной железы (а), печени (б) и селезенки (в). Возбуждение светом с длиной волны 280 (1) и 296 нм (2)

*Параметры спектров флуоресценции тканевых экстрактов сыворотки крови и сывороточного альбумина*

Препарат	$\lambda_{\text{возб}} = 280$ нм		$\lambda_{\text{возб}} = 296$ нм	
	$\lambda_{\text{макс}}$ , нм	$F_{\text{макс}}$ , усл. ед.	$\lambda_{\text{макс}}$ , нм	$F_{\text{макс}}$ , усл. ед.
Экстракт поджелудочной железы	355	221	357	244
	307(пл.)	116		
Экстракт печени	340	160	340	7994
			372	
Экстракт селезенки	350	66	352	25
	307(пл.)	43		
Сыворотка крови донора	337	352	338	349
Сывороточный альбумин человека	340	218	346	145
	307(пл.)	116		

*Примечания:* 1.  $F_{\text{макс}}$  – интенсивность флуоресценции в максимуме спектра; пл. – плечо спектра. Приведены усредненные данные по 5 опытам.

2. Максимальная погрешность измерения  $\lambda_{\text{макс}} - \pm 1$  нм;  $F_{\text{макс}} - 5\%$ .

Учитывая, что основным транспортным белком сыворотки крови является альбумин, преобладающий к тому же среди белков сыворотки по количественному составу (его содержание в сыворотке крови здоровых доноров колеблется от 45 до 65 %) [9], мы исследовали взаимодействие тканевых экстрактов с САЧ. Спектры излучения собственных хромофоров белка перекрываются, что затрудняет их анализ. Однако в альбумине тирозины сильно затухены, благодаря чему в СФ вклад 18 тирозинов значительно слабее, нежели единственного триптофана [10].

Добавление тканевых экстрактов к раствору альбумина существенно влияло на спектральные характеристики белка (рис. 3). Все исследованные тканевые экстракты приводили к тушению собственной флуоресценции ( $\lambda_{\text{возб}} = 280$  нм) и оказывали влияние на состояние триптофановых остатков белка ( $\lambda_{\text{возб}} = 296$  нм). При этом наибольший эффект на СФ триптофана оказывали тканевые экстракты поджелудочной железы и печени. В их присутствии наблюдалось возгорание триптофановой флуоресценции альбумина, свидетельствующее о непосредственном влиянии тканевых экстрактов на конформационное состояние белка. Подобное влияние, наблюдаемое, в частности, при связывании некоторых низкомолекулярных лигандов с альбумином [11], может рассматриваться как доказательство связывания тканевых экстрактов с этим белком. В этом случае возгорание триптофановой флуорес-

ценции может отражать уменьшение полярности микроокружения остатков триптофана либо их перемещение на большее расстояние относительно тирозинов, в результате чего снижается тушащее влияние тирозинов на флуоресценцию триптофана.

Анализ спектров возбуждения (рис. 4, а), сходных по форме со спектрами поглощения, зарегистрированных в области максимума триптофановой флуоресценции ( $\lambda_{\text{рег}} = 340$  нм), показал, что экстракт поджелудочной железы, в наибольшей степени влияющей на спектральные свойства исследуемых белковых препаратов, оказывает сходное по направленности влияние на спектры возбуждения сыворотки крови и изолированный альбумин, выражающееся в исчезновении полос в области 250–280 нм при сохранении и некотором длинноволновом смещении триптофановой полосы в области 290–294 нм. Подобные спектральные изменения отражают, по-видимому, процесс переноса энергии между хромофорными группами белков и экстракта поджелудочной железы и, в первую очередь, с тирозиновых остатков белков на триптофановые остатки тканевых экстрактов. При этом, поскольку эффективность переноса энергии прямо пропорциональна расстоянию между хромофорами, можно предположить, что между молекулами исследуемых белков и компонентами экстракта поджелудочной железы осуществляется близкое взаимодействие, которое может свидетельствовать об образовании комплекса. Анало-

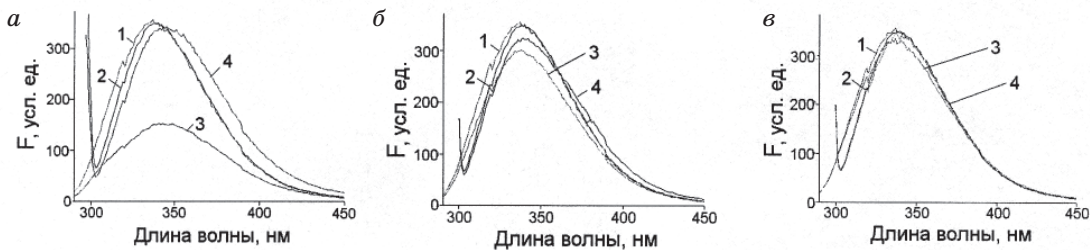


Рис. 2. Влияние на спектры флуоресценции сыворотки крови донора (1, 2) тканевых экстрактов (3, 4): а – сыворотка + экстракт поджелудочной железы; б – сыворотка + экстракт печени; в – сыворотка + экстракт селезенки. Возбуждение светом с длиной волны 280 (1, 3) и 296 (2, 4) нм



Рис. 3. Влияние на спектры флуоресценции сывороточного альбумина человека (САЧ) (1, 2) тканевых экстрактов (3, 4): а – САЧ + экстракт поджелудочной железы; б – САЧ + экстракт печени; в – САЧ + экстракт селезенки. Возбуждение светом с длиной волны 280 (1, 3) и 296 (2, 4) нм

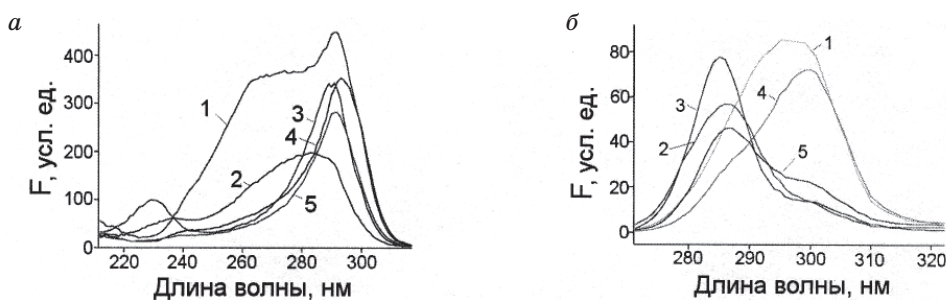


Рис. 4. Влияние экстракта поджелудочной железы на спектры возбуждения (а) и синхронные спектры (б) сыворотки крови донора и сывороточного альбумина человека (САЧ): 1 – сыворотка крови; 2 – САЧ; 3 – экстракт поджелудочной железы; 4 – сыворотка крови + экстракт поджелудочной железы; 5 – САЧ + экстракт поджелудочной железы. Спектры регистрировали при 340 нм. Спектральный сдвиг монохроматоров – 10 нм

гичные, однако несколько менее выраженные изменения, наблюдаемые при взаимодействии тканевых экстрактов печени с белками сыворотки крови и изолированным САЧ, очевидно, также отражают процесс образования комплекса, причем с вовлечением во взаимодействие триптофановых остатков белков сыворотки крови. Принимая во внимание тот факт, что единственный триптофан (номер 214) САЧ расположен во втором домене молекулы САЧ, а область полипептидной цепи, включающая лизин-199 и триптофан-214, образует так называемый центр связывания I на молекуле альбумина [10], можно предположить, что именно в этой области происходит связывание с белком компонентов тканевых экстрактов поджелудочной железы и печени. Хотя не исключена также возможность связывания их и с другими участками молекулы САЧ.

Наблюдаемое незначительное тушение флуоресценции белков сыворотки крови и изолированного САЧ в присутствии тканевых экстрактов селезенки, наряду с отсутствием усиления триптофановой флуоресценции, еще не является однозначным доказательством отсутствия взаимодействия этого препарата с альбумином и может свидетельствовать о том, что в процесс связывания данного препарата с белками сыворотки не вовлекаются достаточно гидрофобные триптофановые остатки, а связывание происходит в более гидрофильных поверхностных центрах САЧ.

Дополнительным подходом к оценке взаимодействия экстракта поджелудочной железы с белковыми хромофорами являются синхронные спектры белков сыворотки, чувствительные к изменению состояния микроокружения триптофановых и тирозиновых остатков в белках. К преимуществам метода синхронного сканирования относится также возможность более эффективного разделения вклада тирозиновых и триптофановых компонент в спектр флуоресценции белка при выборе оптимального сдвига мо-

нохроматоров возбуждения и флуоресценции (обычно оптимальным считается сдвиг  $\Delta\lambda = 10\text{--}20$  нм), в ряде случаев удается зарегистрировать только флуоресценцию триптофана ( $\Delta\lambda = 70$  нм) [12].

Как видно из рис. 4, б, добавление экстракта поджелудочной железы к сыворотке крови и раствору САЧ приводит к снижению вклада тирозиновой флуоресценции белков и усилению их триптофановой флуоресценции с возможным увеличением вклада его спектральных форм с максимумами в области 300–305 нм. Подобные изменения могут отражать процесс переноса энергии на остатки триптофана САЧ и белков сыворотки как с тирозинов этих же белков в результате их конформационного изменения при связывании экстракта поджелудочной железы, так и с тирозиновых остатков пептидных молекул, входящих в состав этого экстракта при их связывании с белками [7]. В пользу последнего предположения, в частности, свидетельствует снижение интенсивности синхронных спектров экстрактов поджелудочной железы в присутствии исследуемых белковых растворов.

Таким образом, спектрофлуориметрический анализ параметров собственной флуоресценции белков сыворотки крови и изолированного САЧ в присутствии тканевых экстрактов показывает, что последние оказывают существенное влияние на исследуемые параметры и, вне зависимости от конкретного молекулярного механизма их действия, могут служить доказательством взаимодействия данных препаратов с белками плазмы крови. При этом наибольшую эффективность взаимодействия с исследованными белками сыворотки крови, в которое вовлекаются их триптофановые остатки, проявили экстракты поджелудочной железы и печени. Отсутствие усиления триптофановой флуоресценции альбумина в присутствии экстрактов селезенки, однако, не может рассматриваться на данном этапе как отсутствие их взаимо-

действия с альбумином, а свидетельствует лишь о том, что это взаимодействие не затрагивает существенно триптофановые остатки белка.

Проведенные исследования показывают, что на данном этапе не вызывает сомнений факт прямого взаимодействия тканевых экстрактов с альбумином сыворотки крови донора, приводящий к конформационным изменениям альбумина, однако для конкретизации механизмов этого взаимодействия необходимы дополнительные исследования, в частности, изучения влияния тканевых экстрактов на связывающую способность САЧ с привлечением альбумин-специфичных флуоресцентных зондов.

#### Выводы

1. Все исследованные тканевые экстракты обладают собственной флуоресценцией,

#### Литература

1. Гальченко С.Є., Белочкіна І.В., Тининіка Л.М., Сандомирський Б.П. Вплив екстрактів підшлункової залози і печінки свиней на щурів з експериментальними патологіями відповідних органів. Трансплантологія 2003; 4, 1: 68–70.
2. Хавинсон В.Х. Тканеспецифическое действие пептидов. Бюл. эксперим. биол. и медицины. 2001; 132, 8: 228–229.
3. Пат. 64381А Україна. Спосіб отримання екстрактів ксеногенних органів. С.Є. Гальченко, Н.Ю. Шкодовська, Б.П. Сандомирський, В.І. Грищенко. Опубл. 16.02.04. Бюл. № 2.
4. Методы практической биохимии. Пер. с англ. Д. Уильямс, К. Уилсон. Под ред. С.Е. Северина и А.Д. Виноградова. М.: Мир, 1978. 268 с.
5. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высш. школа, 1990. 352 с.
6. Бурштейн Э.А. Собственная люминесценция белков. (Природа и применение). Биофизика. М.: ВИНТИ АН СССР, 1977; 7: 189 с.
7. Демченко А.П. Люминесценция и динамика структуры белков. К.: Наук. думка, 1988. 277 с.
8. Сандомирський Б.П., Бызов В.В., Иванов Л.В., Гальченко С.Є. Некоторые биофармацевтические свойства криоконсервированных фрагментов ксеноселезенки. Фармаком 2002, 2: 78–82.
9. Сорокина Д.А., Залевская И.Н. Структурно-функциональные свойства белков. К.: Вища школа, 1990. 216 с.
10. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Под ред. Ю.А. Грызунова и Г.Е. Добрецова. М.: ИРИУС, 1994. 226 с.
11. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Под ред. Ю.А. Грызунова и Г.Е. Добрецова. Кн. 2. М.: ГЭОТАР, 1998. 440 с.
12. Векишин Н.Л. Разделение тирозиновой и триптофановой компонент флуоресценции методом синхронного сканирования. Биофизика 1996, 41, 6: 1176–1179.

#### СПЕКТРОФЛУОРИМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКСТРАКТІВ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ ФРАГМЕНТІВ ОРГАНІВ СВИНЕЙ. І. ВЛАСНА ФЛУОРЕСЦЕНЦІЯ

*С.Є. Гальченко, Т.С. Дюбко, Л.Д. Паценкер, Б.П. Сандомирський*

Досліджено спектральні властивості безбілкових екстрактів кріоконсервованих фрагментів підшлункової залози, печінки і селезінки половозрілих свиней та їх вплив на власну флуоресценцію альбуміну. Встановлено факт зв'язування речовин, які входять до складу екстрактів як з ізольованим альбуміном, так і з альбуміном сироватки крові донора, що може розглядатись як один з механізмів їх доставки до відповідних органів і тканин.

**Ключові слова:** екстракти ксеногенних тканин, альбумін, спектрофлуориметрія.

#### SPECTROFLUORIMETRIC EXAMINATION OF PIGS ORGANS CRYOPRESERVED FRAGMENTS. I. OWN FLUORESCENCE

*S.E. Galchenko, T.S. Dyubko, L.D. Patsenker, B.P. Sandomirsky*

The spectral properties of cryopreserved protein-free extracts of fragments of a pancreas, liver and both lien of pubertal pigs and their influence to albumin own fluorescence was investigated. It is established the fact of materials, which are included in a composition of extracts, binding as isolated albumin will as donor blood serum albumin, that can be considered as one of mechanisms of their delivery to the conforming organs and tissues.

**Key words:** xenogenic tissues extracts, albumin, spectrofluorimetry.

Поступила 18.11.05

## ВЫБОР КРИОЗАЩИТНОЙ СРЕДЫ ДЛЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАНИЯ КЛЕТОК МЕЗЕНХИМАЛЬНО-МЕЗОДЕРМАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

*Е.Б. Ревенко, Т.М. Гурина, Т.Ф. Петренко, А.Ю. Петренко*

*Институт проблем криобиологии и криомедицины  
НАН Украины, г. Харьков*

Изучали влияние высокомолекулярных соединений (ПЭО-1500, эмбриональной сыворотки) в сочетании с различными концентрациями диметилсульфоксида (ДМСО) при криоконсервировании эмбриональных клеток мезенхимально-мезодермального происхождения. Показано, что ПЭО-1500 не оказывает защитного действия на эмбриональные клетки при криоконсервировании, добавление эмбриональной сыворотки способствует высокой степени сохранности деконсервированных эмбриональных клеток. При использовании в среде криоконсервирования 10 % эмбриональной сыворотки и 10 % ДМСО уровень сохранности клеток был выше, чем при использовании в качестве криопротектора только 10 % ДМСО.

**Ключевые слова:** криоконсервирование, эмбриональные клетки, криопротекторы, полиэтиленоксид.

Фундаментальные и прикладные исследования по изучению влияния низких температур на клетки человека и животных явились основой для создания криобиологических технологий, дающих возможность сохранить жизнеспособность клеток достаточно долго.

Известно, что применение криопротекторов позволяет снизить повреждающий эффект физико-химических факторов криоконсервирования, предупреждает возникновение очагов внутриклеточного кристаллообразования и защищает внутриклеточные структуры и плазматическую мембрану клеток от резкого изменения концентрации солей и электролитов при понижении температуры [1]. В связи с разнообразием биологического материала возникает необходимость подбора криопротектора или криопротекторной смеси для конкретного типа клеток в целях повышения показателей жизнеспособности после размораживания. Важным моментом в создании криозащитной среды является выбор оптимальной концентрации криопротектора [2].

Диметилсульфоксид (ДМСО) на сегодняшний день является наиболее широко применяемым криопротектором. Оптимальная концентрация его для большинства клеток – 10 %, однако при такой концентрации он может проявлять токсические свойства. Уменьшение концентрации ДМСО ниже 10 % приводит к снижению его защитного действия и уменьшению жизнеспособности клеток [1]. Поэтому для усиления криозащитного эффекта ДМСО в состав криокон-

сервирующих сред включают в различных соотношениях синтетические питательные среды [3], сыворотку крови [4, 5] и другие добавки, которые обладают энергетическими, осмотическими, буферными свойствами и в определенной степени обеспечивают криозащитный эффект [6, 7]. Для достижения такого эффекта часто используют сочетание проникающих и непроникающих криопротекторов.

Препарат ПЭО-1500 (полиэтиленоксид) – малотоксичное вещество, не проникающее через плазматическую мембрану клеток, широко используется в фармакологической практике. В качестве криопротектора ПЭО-1500 был успешно применен при разработке безотмывочного метода криоконсервирования эритроцитов [8], однако эффективность его применения для криоконсервирования ядерных клеток остается малоизученной.

Для теоретической криобиологии и практической криомедицины значительный интерес представляют суспензии эмбриональных клеток. Среди них наше внимание привлекли клетки мезенхимально-мезодермального происхождения, которые мы обозначили как «мезоклетки». Эти клетки, обладая высоким пролиферативным потенциалом и способностью дифференцироваться в клетки различного фенотипа, могут найти применение при коррекции ряда патологий соединительной ткани.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния различных концентраций ДМСО в составе криозащитных сред, содержащих высокомолекулярные соединения –

эмбриональную сыворотку (ЭС) и ПЭО-1500 – на сохранность, адгезивную и пролиферативную способность мезоклеток после криоконсервирования.

**Материал и методы.** Суспензию мезоклеток получали путем ферментативной обработки мягких тканей эмбрионов крыс 12–14 дней гестации [9]. Полученную суспензию разводили средой Хенкса до концентрации  $2,5-3,0 \cdot 10^6$  кл/мл. В эксперименте в качестве активных компонентов криозащитной среды использовали ДМСО, эмбриональную сыворотку и ПЭО-1500.

Было исследовано пять вариантов криозащитных сред. Первый вариант – ДМСО в концентрациях 2, 5 и 10 %; второй – клетки замораживали в присутствии эмбриональной сыворотки в тех же концентрациях, что и ДМСО; третий – ПЭО-1500 в аналогичных концентрациях; четвертый – комбинация ДМСО в концентрациях 2, 5 и 10 % с добавлением ЭС в концентрации 10 %; пятый вариант – клетки замораживали в присутствии 2, 5 и 10 % ДМСО с добавлением 10 % ПЭО-1500. Основой криозащитных сред служил раствор Хенкса.

К подготовленной суспензии клеток медленно на льду добавляли равные объемы исследуемых криозащитных сред, приготовленных в двукратной концентрации. Конечная концентрация клеток перед криоконсервированием составляла  $1,25-1,50 \cdot 10^6$  кл/мл. Суспензию клеток разливали в пластиковые

контейнеры фирмы «Nunc», которые после 20-минутной эквипирации замораживали в программном замораживателе «Cryoson» по 3-этапной программе: до температуры  $-40^\circ\text{C}$  со скоростью 1 град/мин, до температуры  $-80^\circ\text{C}$  со скоростью 10 град/мин, затем образцы погружали в жидкий азот и хранили при температуре  $-196^\circ\text{C}$  [10]. Отогрев клеточных суспензий осуществляли на водяной бане при  $+41^\circ\text{C}$ . Деконсервированные мезоклетки отмывали от криопротекторов путем ступенчатого добавления раствора Хенкса с последующим центрифугированием (200 г) в течение 7 мин. Количество сохраненных клеток в суспензии в тесте с трипановым синим [11] подсчитывали в камере Горяева и выражали в процентах. Для изучения адгезивной и пролиферативной способности клеток суспензию мезоклеток культивировали в чашках Петри диам. 40 мм в среде 199 с добавлением 20 % телячьей сыворотки и стрептомицина из расчета 100 мкг/мл в присутствии 5%-ного  $\text{CO}_2$  и при температуре  $37^\circ\text{C}$ . Для сравнительной оценки поведения клеток в культуре служили свежeweыделенные клетки.

**Результаты и их обсуждение.** Количество сохраненных клеток в свежeweыделенной суспензии составляло  $(80,8 \pm 1,5) \%$ . Замораживание суспензии в растворе Хенкса (контроль) по той же программе без добавления каких-либо криопротекторов приводило к гибели большинства клеток (таблица). Вве-

*Влияние криопротекторов и их комбинаций на сохранность мезоклеток в цикле замораживание–оттаивание*

Номер варианта	Среда замораживания	Сохранность клеток, %, после криоконсервирования
	Контроль	$4,2 \pm 0,4$
Первый	ДМСО 2 %	$25,5 \pm 1,7^*$
	ДМСО 5 %	$35,8 \pm 3,1^*$
	ДМСО 10 %	$52,8 \pm 2,6^*$
Второй	ЭС 2 %	$5,6 \pm 0,4$
	ЭС 5 %	$8,4 \pm 0,6^*$
	ЭС 10 %	$24,5 \pm 1,8^*$
Третий	ПЭО-1500 2 %	$4,6 \pm 0,4$
	ПЭО-1500 5 %	$9,2 \pm 0,7^*$
	ПЭО-1500 10 %	$29,1 \pm 1,1^*$
Четвертый	ДМСО 2 % + ЭС 10 %	$29,4 \pm 2,2^*$
	ДМСО 5 % + ЭС 10 %	$35,6 \pm 3,2^*$
	ДМСО 10 % + ЭС 10 %	$68,7 \pm 4,4^{*#}$

*Примечания:* 1. Данные по пятому варианту не приведены, так как не был получен достоверный результат.

2.  $p < 0,05$ ; \* достоверно по сравнению с контролем; # достоверно по сравнению с ДМСО соответствующей концентрации.

дение в состав криозащитной среды общепринятого криопротектора ДМСО в концентрациях 2, 5 и 10 % приводило к достоверному повышению показателей сохранности мезоклеток, причем наиболее высокие значения отмечены при криоконсервировании этих клеток в присутствии 10% -ного ДМСО –  $(52,8 \pm 2,6)$  % сохранных клеток.

Добавление ЭС к раствору Хенкса в концентрации 5 и 10 % приводило к увеличению количества сохранных мезоклеток до  $(9,2 \pm 1,3)$  и  $(24,5 \pm 1,8)$  % соответственно, что в 1,9 и 5,4 раза выше, чем при замораживании в растворе Хенкса. Использование в составе криозащитного раствора 2% -ного ЭС не обеспечивало достоверного повышения количества сохранных клеток в деконсервированной суспензии по сравнению с контролем. Подобный результат получен при использовании в качестве криопротектора ПЭО-1500 в концентрации 2 и 5 %, а именно показатели сохранности в этом случае также не превышали соответствующих показателей в контроле. В то же время замораживание суспензии клеток в присутствии 10% -ного ПЭО-1500 позволило сохранить до  $(29,1 \pm 1,1)$  % клеток, что в 6,9 раза больше, чем в контроле.

Таким образом, было показано, что использование в среде криоконсервирования 10% -ного ДМСО приводило к лучшей сохранности мезоклеток. При этом снижение концентрации ДМСО от 10 до 5 и 2 % приводило к пропорциональному снижению количества сохранных клеток в деконсервированной суспензии. Использование в качестве криопротектора ЭС и ПЭО-1500 в концентрации 10 % хотя и не выявило высоких показателей сохранности клеток, но они были достоверно выше, чем в случае использования этих криопротекторов в концентрациях 2 и 5 % (таблица). Учитывая этот факт, мы выбрали другой вариант для повышения сохранности клеток – сочетанное действие ДМСО с высокомолекулярными соединениями. Полученные нами данные позволили предположить, что уменьшить содержание ДМСО в среде замораживания можно путем введения в нее ЭС или ПЭО-1500 в конечной концентрации 10 %.

Было установлено, что при замораживании клеток в среде, содержащей 2, 5 или 10 % ДМСО и 10 % ЭС, количество сохранных клеток было выше, чем при замораживании в среде Хенкса с такими же концентрациями ДМСО без добавления ЭС. Но если при сочетании 10% -ного ДМСО с 10% -ным ЭС количество сохранных клеток возросло на 15,9 % по сравнению со значениями, полученными при криоконсервировании толь-

ко с 10% -ным ДМСО, то при содержании в среде замораживания 2 и 5 % ДМСО добавление 10% -ного ЭС не способствовало улучшению показателей сохранности клеток. Полученные результаты не имели статистической достоверности по сравнению с этими же показателями при криоконсервировании в присутствии ДМСО в тех же концентрациях. Включение в среду замораживания, содержащую ДМСО в изучаемых концентрациях, где в качестве добавки использовали 10% -ный ПЭО-1500, не приводило к увеличению количества сохранных клеток.

Исследование криоконсервированных мезоклеток в культуре показало, что адгезивной и пролиферативной способностью обладали клетки, которые были заморожены в среде, содержащей 10% -ный ДМСО в присутствии или отсутствии 10% -ного ЭС (рисунк). Клетки прикреплялись к субстрату, распластывались и формировали монослой, хотя и с некоторым отставанием по сравнению с нативным материалом. Мезоклетки, криоконсервированные в среде, содержащей 10% -ный ДМСО в сочетании с 10% -ным ПЭО-1500, не проявляли адгезивных свойств.



Адгезия и начальные этапы пролиферации эмбриональных клеток,  $\times 200$

Полученные результаты показывают, что мезоклетки характеризуются высокой чувствительностью к среде и условиям криоконсервирования. Криоконсервирование в отсутствие криопротектора позволяет сохранить лишь единичные клетки. Не проникающие в клетку высокомолекулярные соединения ЭС и ПЭО-1500 являются недостаточно эффективными как в концентрациях 2 и 5 %, так и в концентрации 10 %. В то же время криопротектор эндоцеллюлярного действия – ДМСО – оказывал ярко выраженный криозащитный эффект, прямо пропорциональный концентрации ДМСО в среде замораживания в диапазоне 2–10 %. Последующее увеличение концентрации ДМСО представляется не-

целесообразным, поскольку он токсичен при концентрациях более 10 % [12].

Жизнеспособность деконсервированных клеток была исследована в условиях культивирования. Исследования показали, что только клетки, криоконсервированные под защитой 10%-ного ДМСО в присутствии или отсутствии 10%-ного ЭС, способны прикрепляться к пластику и в дальнейшем пролиферировать, образуя монослой. Мезоклетки, криоконсервированные с ДМСО в любой из исследуемых концентраций и в присутствии ПЭО-1500, не проявляли адгезивных свойств. Это может быть связано с тем, что ПЭО-1500, изменяя физико-химические свойства растворителя, дестабилизирует клеточную мембрану, что влечет за собой изменение ее структуры и проницаемости для воды [13] и, вероятно, функционального состояния рецепторов, отвечающих за адгезивную способность. Можно предположить, что ПЭО-1500, взаимодействуя с плазматической мембраной, изменяет ее барьерные свойства, что препятствует выходу воды из клетки и проникновению в нее ДМСО в ходе эквипотенциальной. В то же время существует мнение, что ПЭО, адсорбируясь на мембране клеток, оказывает модифицирующее действие

на поверхностные структуры мембран, тем самым изменяя ее толщину, поверхностный заряд, диэлектрическую постоянную, плотность и характер упаковки липидов, что может приводить к чрезмерному обезвоживанию клетки во время медленного замораживания [14]. Это, в свою очередь, влечет за собой изменение структуры цитоскелета.

#### Выводы

Криоконсервирование мезоклеток в среде, содержащей 10 % ДМСО, позволяет в большей степени предотвратить гибель мезоклеток, чем при использовании среды, включающей 2 и 5 % ДМСО.

Использование в криозащитной среде, наряду с 10 % ДМСО, 10 % эмбриональной сыворотки является более эффективным и обеспечивает достоверное улучшение результатов криоконсервирования, оцененное по относительному количеству сохраненных клеток.

Мезоклетки, криоконсервированные под защитой 10 % ДМСО в присутствии или отсутствии эмбриональной сыворотки, сохраняли метаболическую активность, что проявлялось в прикреплении, распластывании и пролиферации деконсервированных клеток.

#### Литература

1. Криопротекторы. Под ред. Н.С. Пушкиря, И.И. Шраго, А.М. Белоуса и др. К.: Наук. думка, 1978. 201 с.
2. Криоконсервирование клеточных суспензий. Под общ. ред. Л.А. Цуцаевой. К.: Наук. думка, 1983. 240 с.
3. Zhao J., Hao H.N., Thomas R.L., Lyman W.D. An efficient method for the cryopreservation of fetal human liver hematopoietic progenitor cells. *Stem Cells* 2001; 3, 19: 212–218.
4. Herold S., Koehler A., Mueller A. et al. The placental blood program of jena cord blood bank. *Blood* 1997; 90, 10: 326.
5. Cynthia A. Kleeberger, Robert H. Lyles, Joseph B. Margolick, Charles R. Rinaldo. Viability and Recovery of Peripheral Blood Mononuclear Cells Cryopreserved for up to 12 Years in a Multicenter Study. *Clinical and Diagnostic Lab. Immunology* 1999; 6, 1: 14–19.
6. Bakaltcheva I., Ganong J.P., Holtz B.L. et al. Effect of high-molecular-weight cryopreservation on platelets and the coagulation system. *Cryobiology* 2000; 40: 283–293.
7. Stiff P.J., Murgo J.A., Zaroulis C.G. et al. Unfractionated human marrow cell cryopreservation using dimethylsulfoxide and hydroxyethyl starch. *Cryobiology* 1983; 20: 17–24.
8. Бабийчук Л.А., Землянских Н.Г. Оптимизация и преимущества безотмывочного метода криоконсервирования эритроцитов с ПЭО-1500. *Пробл. криобиол.* 2001; 1: 35–41.
9. Грищенко В.И., Лобынцева Г.С., Вотякова И.А., Шерешков С.И. Гемопоэтические клетки эмбриональной печени человека (эмбриогенез, трансплантация и криоконсервирование). К.: Наук. думка, 1988. 192 с.
10. Культура животных клеток. Методы. Под ред. Р. Фрешни. М.: Мир, 1989. 333 с.
11. Seglen P.O. Preparation of isolated rat liver cells. *Meth. Cell. Biol.* 1976; 13: 29–83.
12. Дьяконов Л.П., Поздняков А.А., Панков Г.Е., Гололобова М.Т. Методические указания по криоконсервированию культур клеток животного происхождения в жидком азоте. М., 1978. 9 с.
13. Boni L.T., Stewart T.P., Alderfer J.L., Hui S.W. Lipid-polyethylene glycol interactions: 1. Induction of fusion between liposomes. *J. Membrane Biol.* 1981; 62, 1–2: 65–70.
14. Maggic B., Ahkong A.F., Lucy A. Polyethylene glycol surface potential and cell fusion. *Biochem. J.* 1976; 158, 3: 650–747.

**ВИБІР КРІОЗАХИСНОГО СЕРЕДОВИЩА ДЛЯ КРІОКОНСЕРВУВАННЯ КЛІТИН МЕЗЕНХІМАЛЬНО-МЕЗОДЕРМАЛЬНОГО ПОХОДЖЕННЯ*****О.Б. Ревенко, Т.М. Гуріна, Т.Ф. Петренко, А.Ю. Петренко***

Вивчали вплив високомолекулярних з'єднань (ПЕО-1500, ембріональної сироватки) у сполученні з різними концентраціями ДМСО при кріоконсервуванні ембріональних клітин мезенхімально-мезодермального походження. Показано, що ПЕО-1500 не справляє захисної дії на ембріональні клітини при кріоконсервуванні, додавання ембріональної сироватки сприяє високому ступеню схоронності деконсервованих ембріональних клітин. При застосуванні у середовищі кріоконсервування 10 % ембріональної сироватки та 10 % ДМСО рівень схоронності був вище, ніж при використанні в якості кріопротектора тільки 10 % ДМСО.

**Ключові слова:** кріоконсервування, ембріональні клітини, кріопротектори, поліетиленоксид.

**CHOICE OF CRYOPROTECTIVE MEDIUM FOR CRYOPRESERVATION MESENCHYMA-MESODERMA DERIVED CELLS*****О.В. Revenko, Т.М. Gurina, Т.Ф. Petrenko, А.Ю. Petrenko***

Influence of high – molecular compounds (PEO-1500, embryonic serum) combined with various concentration of DMSO on embryonic cells of mesenchymal origin was studied. PEO-1500 was shown to have no protective effect on embryonic cells under cryopreservation. At the same time embryonic serum promoted high percentage of safety of embryonic cells after cryopreservation. When 10 % embryonic serum and 10 % DMSO were used in the cryopreservation medium, the quantity of intact cells was higher in comparison with the use of only 10 % DMSO as a cryoprotectant.

**Key words:** cryopreservation, embryonic cells, cryoprotectants, polyethylenoxide.

*Поступила 17.10.05*

## ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ РЕПАРАТИВНОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ ГОСТРОЇ АЦЕТАТНОЇ ВИРАЗКИ ШЛУНКА ПІД ДІЄЮ ДАЛАРГІНУ ТА ВЕРМІЛАТУ

*Ю.А. Кострікова, Ю.К. Хилько*

*Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава  
Миколаївський державний університет ім. В.О. Сухомлинського*

В експерименті на щурах досліджена репаративна регенерація гострих ацетатних виразок шлунка при її корекції даларгіном і «Вермілатом для ін'єкцій». Показано, що загоєння виразки шлунка прискорюється у разі корекції препаратом «Вермілат для ін'єкцій», який проявляє виражену судиноутворюючу та міоцитостимулюючу дію. Корекція даларгіном також прискорює репаративну регенерацію, але її темпи нижче, ніж при використанні «Вермілату для ін'єкцій». Крім того, корекція даларгіном призводить до утворення надлишкових спайок у ділянці індукції та проявляється виникненням метоплазії епітелію.

**Ключові слова:** *гостра експериментальна ацетатна виразка шлунка, вермілат, даларгін.*

Пошук ефективних препаратів для лікування виразкової хвороби шлунка є досить актуальним і здавна привертає увагу не тільки спеціалістів терапевтичного профілю, але й патоморфологів [1–3]. Зважаючи на те, що даларгін нині широко використовується в клінічній практиці для прискорення загоєння виразок і за терапевтичним ефектом займає одне з провідних місць [4], а досліджень щодо корекції загоєння виразки шлунка «Вермілатом для ін'єкцій» в експерименті ми не зустріли (є лише окремі публікації про його вплив на репаративний процес у тих чи інших тканинах і органах [5–8]), ми поставили за мету вивчення впливу даларгіну та вермілату на репаративну регенерацію гострої експериментальної ацетатної виразки шлунка у щурів.

**Матеріал і методи.** Дослідження виконано на 30 білих безпородних щурах масою 260 г, у яких за модифікованим нами методом [9] шляхом субсерозного введення 0,1 мл 10%-вого розчину оцтової кислоти індукувалась гостра виразка шлунка. У щурів під внутрішньоочеревинним тіопенталовим наркозом серединною лапаротомією розкривали черевну порожнину. В операційну рану вводили шлунок, на серозну оболонку якого накладали мітку з шовкової нитки у ділянці малої кривизни в пілороантральному відділі. Відступивши 0,3–0,4 мм у напрямку дванадцятипалої кишки, за допомогою шприца з гострою голкою ми вводили розчин індуктора. Такий спосіб дозволив унеможливити попадання надлишків індуктора у черевну

порожнину. Вузол із шовкової нитки дозволяв віднаходити ділянку виразки у післяопераційному періоді.

Всі тварини були розподілені на три групи по 10 щурів у кожній. Перша група була контрольною, щурам другої групи починаючи з 3-го дня експерименту щоденно протягом 10 днів вводили розчин даларгіну у разовій дозі 1 мг/кг маси тіла. Щурам третьої групи щоденно також з 3-го дня протягом 10 днів вводили розчин «Вермілату для ін'єкцій» у разовій дозі 0,12 мг/кг маси тіла. Вводили препарат внутрішньом'язово в 2 мл води для ін'єкцій, 1 раз на добу. Тварин забивали з інтервалом у дві доби з дотриманням вимог біоетики. Стінка шлунка в ділянці виразки забиралась за допомогою гострого безпечного леза і поміщалась в 4%-вий розчин глютарового альдегіду. Через 24 год стінку шлунка фрагментували і занурювали в епоксидну смолу Епон-812 за загальноприйнятим методом [10]. Напівтонкі зрізи отримували на ротаційному мікротомі МПС-2, забарвлювали їх 0,1%-вим розчином толуїдинового синього і досліджували під світловим мікроскопом. Характер дольового співвідношення клітин фібробластичного ряду, кровоносних мікросудин сполучнотканинних регенератів ділянки виразки визначали за допомогою інтраокулярної сітки Г.Г. Автанділова [11].

**Результати та їх обговорення.** На 7-му добу після індукції виразки її місцезнаходження у щурів контрольної групи визначали за допомогою мітки, накладеної на сероз-

ну оболонку. Стінка шлунка в ділянці виразки була щільно прикріплена до вісцеральної поверхні печінки; при спробі відокремлення від печінки шлунок рветься, тому ділянку стінки шлунка видаляли разом з прилеглою печінкою. Візуально на слизовій оболонці шлунка виразка не визначається. Лише під бінокулярною лупою вона виявляється на фоні блідо-рожевої слизової оболонки у вигляді невеликого заглиблення сірого кольору діаметром в кілька міліметрів. Краї виразки містять ділянки, що вистелені плоским незроговілим епітелієм, розміщеним на сполучній тканині. Наявність багат шарового незроговілого епітелію замість одношарового призматичного ми розглядаємо як метаплазію. На дослідженому нами матеріалі здійснюється перехід призматичного в багат шаровий плоский незроговілий епітелій, яким вистелені стінки стравоходу. Гістологічно ми не спостерігали кистоутворення по краях виразки на 7-му добу після індукції. В сполучній тканині країв виразки наявні клітини фібробластичного ряду, тонкі пучки сполучнотканинних волокон. Зрідка зустрічаються макрофаги та базофільні гранулоцити. Серед клітинних і неклітинних компонентів сполучної тканини виявляються всі ланки кровоносного мікроциркуляторного русла. На деякій відстані від країв виразки епітелій слизової оболонки шлунка має всі ознаки, характерні для залоз пілороантрального відділу. Деякі зміни спостерігаються у власній платівці слизової оболонки – збільшення кількості фіброblastів і макрофагів. Дно виразки представлено сполучною тканиною, що інтенсивно росте та розвивається. Фіброblastи утворюють клітинні тяжі без певної просторової орієнтації. Невеликі пучки сполучнотканинних волокон ідуть у різних напрямках. Виявляються всі ланки гемомікроциркуляторного русла. Сполучнотканинні тяжі проростають у тканину печінки, капсула якої в цій ділянці відсутня.

На 7-му добу після індукції за умови корекції даларгіном краї виразки містять одношаровий призматичний епітелій, який вистеляє поверхню шлункових ямок. Глибина останніх незначна в порівнянні з контрольною групою. Власна платівка слизової оболонки ділянки країв виразки має значну кількість фіброblastів і фіброцитів, новоутворених судин гемомікроциркуляторного русла. М'язова платівка слизової оболонки не виявляється. Дно виразки не повністю закрито епітеліальними регенератами. Виявляється ділянка, яка складається із сполучної тканини, що інтенсивно росте і розвивається і не покрита епітелієм. Глибокий шар сполучної тканини містить клітинно-

волоконні тяжі, які проникають в тканину печінки. В останній формуються структури, подібні до жовчних протоків. Печінкові балки відсутні.

В групі щурів, яким проводилася корекція «Вермілатом для ін'єкцій», на 7-му добу після індукції макроскопічно penetрація виразки у вісцеральну поверхню печінки не виявляється. Ділянка пілороантрального відділу шлунка на малій кривизні пухко приєднана до капсули печінки. Сполучнотканинні спайки легко відділяються при видавленні шлунка. Проекція ділянки виразки з боку просвіту виявляється лише за допомогою мітки, накладеної на серозну оболонку. Під мікроскопом краї виразки визначаються наявністю регенераційної гіпертрофії залозистого епітелію та відсутністю м'язової платівки слизової оболонки та м'язової оболонки. У власній платівці слизової оболонки краю виразки та її дна збільшується кількість клітин фібробластичного ряду, кровоносних мікросудин. Сполучнотканинний регенерат дна виразки також містить більшу у порівнянні з контролем кількість указаних структур. Стінка дна виразки представлена не повністю сформованою слизовою оболонкою, яка розміщена на сполучнотканинній основі. М'язова та серозна оболонки відсутні.

На 15-ту добу після індукції виразки у щурів контрольної групи слизова оболонка не містить ділянок метаплазії епітелію. Стінка шлунка в ділянці індукції виразки складається із слизової оболонки, в якій відсутня м'язова платівка, та сполучнотканинної основи. Залози слизової оболонки ще не набули усіх характерних ознак, притаманних залозам пілороантрального відділу шлунка. Власна платівка слизової оболонки містить значну кількість кровоносних мікросудин. Артеріальні та венозні судини невеликого діаметра здебільшого виявляються в сполучнотканинній основі, розміщеній під слизовою оболонкою.

На 15-ту добу після індукції виразки м'язова платівка слизової оболонки в проекції індукованої виразки представлена у контрольній групі щурів 2–3 рядами непосмугованих м'язових клітин, у групі щурів з корекцією даларгіном – 4–5 пластами цих клітин, які набувають просторової орієнтації. При корекції експериментальної виразки «Вермілатом для ін'єкцій» на 15-ту добу експерименту у складі слизової оболонки виявляються епітеліальна, власна та м'язова платівки. М'язова платівка складається із непосмугованих м'язових клітин, паралельні пласти яких набувають просторову орієнтацію. Товщина м'язової платівки неоднако-

ва: у ділянці країв виразки вона потовщена, у центрі – стоншена. М'язова та серозна оболонки відсутні, на їх місці розташована сполучна тканина дна виразки. Між сполучною тканиною дна виразки та м'язовою платівкою слизової оболонки розміщена уже сформована підслизова основа, яка відзначається більшою щільністю клітинного матеріалу в оточенні пучків сполучнотканинних волокон і великою кількістю судин кровоносного мікроциркуляторного русла.

На 21-шу добу експерименту в контрольній групі щурів у складі слизової оболонки ділянки виразкового дефекту з'являється м'язова платівка, яка представлена кількома пластинами непосмугованих м'язових клітин. М'язова та серозна оболонки відсутні. Остання заміщена щільною неформованою сполучною тканиною. У разі корекції виразки даларгіном слизова оболонка під мікроскопом у цей часовий період відзначається більшою товщиною м'язової платівки, яка складається із 3–5 пластів непосмугованих

м'язових клітин, і клітинами одношарового призматичного епітелію, який проявляє ознаки секреції. При корекції виразки «Вермілатом для ін'єкцій» слизова оболонка ділянки індукованої виразки під мікроскопом містить усі три платівки. Власна платівка містить значну кількість судин кровоносного мікроциркуляторного русла. М'язова платівка має пласти непосмугованих м'язових клітин, розташованих у різних площинах. У підслизовій основі знаходяться значна кількість судин кровоносного мікроциркуляторного русла, термінальні артерії та вени.

Таким чином, проведене дослідження дозволяє зробити висновок, що «Вермілат для ін'єкцій» має більш значні ангіостимулюючу дію та вплив на темпи диференціювання, ніж даларгін, при лікуванні виразкової хвороби шлунка.

Подальше дослідження цього питання ми вбачаємо в розширенні кількості препаратів для корекції та вивчення репаративної регенерації в більш віддалені терміни.

### Література

1. Росс Р. Заживление ран. Молекулы и клетки. М., 1970; 5: 134–152.
2. Саркисов Д.С. Регенерация и ее клиническое значение. М.: Медицина, 1970. 284 с.
3. Фенчин К.М. Заживление ран. К.: Здоров'я, 1979. 168 с.
4. Скрипник Г.М. Зниження резистентності слизового бар'єра шлунка при стресі і виразковій хворобі та її корекція даларгіном: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 1996. 22 с.
5. Черная И.А., Катрушов А.В. Изучение ранозаживляющего эффекта препарата «Вермилат для инъекций» в условиях эксперимента. Пробл. экологии та медицини 1998; 2, 1–2: 10–13.
6. Чорна І.О. Ранозагоючий ефект препарату «Вермілат» в умовах експерименту. Актуальні питання клінічної медицини: Тези доп. наук.-практ. конф. лікарів-інтернів та магістрантів, м. Полтава, 11 червня 1997 р. Полтава, 1997: 45.
7. Чорна І.О., Лігоненко О.В., Гірін Л.В. Вплив препарату «Вермілат для ін'єкцій» на процеси загоєння ран в експерименті. Актуальні питання гнійної хірургії: Тези доп. І наук.-практ. конф. МКЛШМД, м. Львів, 29 грудня 1998 р. Львів, 1998: 61.
8. Коломиец С.В., Ганчо О.В., Катрушов О.В. Влияние препарата «Вермилат» на заживление гнойных ран у крыс линии Вистар. Проблемы экологии та медицины. Полтава, 1998; 2: 64–68.
9. Okabe S., James L.A. Roth, Carl J. Pfeiffer A method for experimental, penetrating and duodenal ulcers in rats. Digestive diseases 1971; 16, 3: 277–284.
10. Stempak J.G., Ward R.T. An improved staining method for electron microscopy. J. Cell. Biol. 1965; 22: 697–701.
11. Автандилов Г.Г. Введение в количественную патологическую морфологию. М.: Медицина, 1980. 216 с.

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ОСТРОЙ АЦЕТАТНОЙ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ДАЛАРГИНА И ВЕРМИЛАТА

Ю.А. Кострикова, Ю.К. Хилько

В експерименті на крысах исследована репаративная регенерация острых ацетатных язв желудка при ее коррекции даларгіном и «Вермілатом для ін'єкцій». Показано, что заживление язвы желудка ускоряется при коррекции препаратом «Вермілат для ін'єкцій», который проявляет выраженное сосудобразовательное и миоцитстимулирующее действие. Коррекция даларгіном также ускоряет репаративную регенерацию, но ее темпы менее выражены в сравнении с «Вермілатом для ін'єкцій». Кроме того, коррекция даларгіном приводит к образованию излишних спаек в области индукции язвы и проявляется метаплазией эпителиа слизистой.

**Ключевые слова:** острая экспериментальная ацетатная язва желудка, вермилат, даларгин.

## COMPARATIVE DESCRIPTION OF MOTION OF THE REPARATION REGENERATION OF SHARP ACETATE GASTRIC ULCER UNDER THE DALARGINE AND VERMILATE ACTION

*Yu.A. Kostrikova, Y.K. Hilko*

En experiment explored reparation regeneration of sharp acetate gastric ulcers at its correction of dalargine and «Vermilate for the injections». It is shown that cicatrization of gastric ulcer is accelerated at correction by preparation «Vermilate for the injections», which shows expressed action in the vessels formation and stimulation muscle cells. Correction of dalargine also do more quickly the reparation regeneration, but its rates are not so shown in comparison with «Vermilate for the injections». In addition, correction of dalargine in formation of surplus joints in the area of induction and shows up the origin of metaplasia epithelium.

**Key words:** sharp experimental acetate gastric ulcer, vermilate, dalargine.

Поступила 16.11.05

ВПЛИВ ПІРАЗИНАМІДУ НА РЕПРОДУКТИВНУ ЗДАТНІСТЬ  
САМЦІВ ЩУРІВ І АНТЕНАТАЛЬНИЙ  
ТА ПОСТНАТАЛЬНИЙ РОЗВИТОК ПОТОМСТВА

*Н.А. Саприкіна, Т.Ф. Бишовець, І.В. Лисенко, В.М. Коваленко*

*Інститут фармакології та токсикології АМН України, м. Київ*

Введення піразинаміду в якості індуктора цитохрому P-450 2E1 самцям щурів не впливало на їх статову поведінку та репродуктивну здатність. Водночас у інтактних самок, спарованих з дослідними самцями, спостерігались порушення ембріогенезу, які проявлялись ранньою ембріональною смертністю та зниженням життєздатності новонароджених в залежності від дози ксенобіотика. Таку патологію ембріонального розвитку можна вважати результатом негативного впливу індукції цитохрому P-450 2E1 на спадковий апарат статевих клітин самців щурів.

**Ключові слова:** ембріогенез, антенатальний та постнатальний розвиток, індуктор цитохрому P-450 2E1.

Проблема репродуктивної токсичності ксенобіотиків і в першу чергу фармакологічних засобів є надзвичайно важливою. Дослідження особливостей безпосереднього впливу пошкоджуючого фактора та його метаболітів на репродуктивну систему чоловічого та жіночого організму є однією із задач цієї проблеми [1–3].

Загальновідомо, що високореактивні метаболіти та вільні радикали кисню, які утворюються в результаті мікросомального окиснення ксенобіотиків за участі цитохрому P-450, відіграють значну роль в регуляції клітинного поділу, в індукції транскрипції окремих генів, особливо генів апоптозу, та лежать в основі розвитку оксидативного стресу [4]. Згідно з сучасними поглядами ці процеси супроводжуються цитотоксичними явищами, які викликають порушення структурно-функціональних властивостей ряду органів, серед яких надзвичайно чутливими є органи чоловічої репродуктивної системи.

Дані цієї експериментальної роботи є продовженням попередніх досліджень гонадотоксичної активності піразинаміду в якості модельного індуктора цитохрому P-450 2E1. Широковживаний при комбінованій терапії протитуберкульозний засіб піразинамід був

досліджений нами на самцях щурів на предмет його негативного впливу на функціональні можливості статевих клітин, морфологічний стан і морфометричні показники сперматогенного епітелію за умов введення протягом всього періоду сперматогенезу [5].

Метою даної роботи стало дослідження впливу піразинаміду в якості індуктора цитохрому P-450 2E1 на репродуктивну здатність самців щурів при спаровуванні їх з інтактними самками та на антенатальний і постнатальний розвиток потомства.

**Матеріал і методи.** У дослідженнях використано 22 самці і 44 самки білих щурів лінії Вістар з масою тіла 160–200 г розведення віварію Інституту фармакології та токсикології АМН України. Тварини утримувалися в стандартних умовах харчового, водного та світлового режимів. Після попереднього карантину протягом 10 днів їх розподіляли на три групи методом рандомізації. Водний розчин піразинаміду (таблетки по 500 мг виробництва Борщагівського хіміко-фармацевтичного заводу) в дозах 1000 та 2000 мг/кг маси тіла (відповідно 1-ша та 2-га група щурів) вводили самцям внутрішньошлунково протягом 60 діб, що відповідає періоду сперматогенезу у даного виду тварин з урахуван-

ням часу дозрівання статевих клітин у придатку сім'яника. По закінченні терміну введення ксенобіотика щурів спаровували з інтактними самками з визначеним естральним циклом у співвідношенні 1 : 2. Контрольною групою були інтактні самці та самки щурів. Першим днем вагітності вважали день виявлення сперматозоїдів у вагінальних мазках самки. 22 самки знеживлювали на 20-й день вагітності для визначення показників антенатального розвитку плодів, інші 22 вагітні тварини залишали до природних пологів з метою дослідження показників, що характеризують постнатальний розвиток потомства. Визначали індекс запліднювальної здатності [6], який характеризує статеву поведінку самців за умов введення піразинаміду протягом усього періоду сперматогенезу. Після лапаротомії вагітних самок визначали кількість місць імплантації у кожному розі матки, число живих і резорбованих плодів, у яєчниках – кількість жовтих тіл вагітності. Обчислювання показників ембріональної смертності на до- та післяімплантаційних стадіях розвитку, спостереження за станом потомства та їх фізичним розвитком проводили згідно з загальноприйнятими методами [7]. Живі плоди від кожної самки досліджували на наявність зовнішньо видимих аномалій розвитку. Звертали увагу на стан головного мозку, лицьового черепа, органа зору, твердого піднебіння, наявність пупочних гриж, гематом різної локалізації, порушення розвитку кінцівок і виникнення набряку всього тіла (анасарка). Визначали масу плодів, їх краніокаудальні розміри. Досліджували стан плацент (повнокров'я, набряк і фібринозне покриття), визначали їх масу та розміри. У самок, яких залишили до пологів, визначали розмір приплоду, його масу, число живих і мертвнонароджених щурят, розподіл за статтю. Реєстрували виживання новонароджених на 4, 7, 14 та 21-й день постнатального життя. Дослідження проводили щоденно до закінчення періоду вигодовування самкою. При статистичній обробці експериментальних даних в якості незалежної змінної використовували середнє значення відповідного показника для окремої тварини або приплоду від однієї самки,

різницю між показниками експериментальних груп вважали статистично вірогідною при значенні  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Як свідчать наші спостереження, введення піразинаміду самцям щурів протягом всього періоду сперматогенезу не позначилось негативно на їх статевій поведінці при спаровуванні з інтактними самками та не призвело до зниження запліднювальної здатності, яка у всіх випадках становила 100 %.

Важливим показником для тварин з багатоплідною вагітністю, який характеризує стан материнського та батьківського організму, є плідність. На останню можуть впливати як ендогенні, так і екзогенні фактори, змінюючи гормональний статус організму та значно знижуючи цей показник [8]. За деякими даними [9], за умов дії поліхлорованих біфенілів, індукторів системи цитохрому P-450 відзначалось зниження рівня тестостерону у сироватці крові птахів, що спростовувалось значними змінами у сім'яниках – зменшенням їх маси, зниженням числа сперматогенних клітин і дегенеративними процесами у сім'яних канальцях. Аналогічні патологічні зміни у репродуктивних органах самців щурів спостерігались при введенні піразинаміду як індуктора цитохрому P-450 2E1 [5].

Необхідно зазначити, що показники плідності (середня кількість живих плодів, народжених однією самкою) інтактних самок щурів при заплідненні їх самцями з дослідних груп вірогідно не відрізнялись як між собою, так і від відповідних у інтактній групі самців ( $p > 0,05$ ), але мали тенденцію до зниження в залежності від дози піразинаміду (табл. 1).

Ймовірно, дозозалежне зниження показника плідності самок могло бути результатом не тільки тих функціональних і морфологічних змін у гонадах самців, які ми спостерігали, але й можливих гормональних зрушень в результаті дії піразинаміду як індуктора цитохрому P-450 2E1. Довготривале введення піразинаміду самцям щурів не впливало на такі інтегральні показники антенатального розвитку потомства, як маса та розміри плодів (табл. 1).

Таблиця 1. Вплив піразинаміду, введеного самцям щурів протягом періоду сперматогенезу, на плідність інтактних самок, масу та розміри плодів на 20-й день вагітності ( $M \pm m$ )

Група тварин	Плідність інтактних самок	Маса плодів, мг	Розмір плодів, мм
Інтактні	11,33±0,33	2127,33±140,17	29,35±1,56
Піразинамід, 1000 мг/кг	10,75±0,45	2366,00±37,94	30,73±0,42
Піразинамід, 2000 мг/кг	8,67±3,38	2370,67±157,91	30,17±0,57

Примітка.  $p > 0,05$ .

Незважаючи на те, що плацента є провідним органом, вона відіграє значну роль в підтриманні життєздатності плоду [10, 11]. Згідно з даними табл. 2, плаценти плодів різних груп тварин не відрізнялись за масою та розміром. У той же час спостерігалось фібринозне покриття по краю плацент в основному в групі тварин з дозою піразинамід 2000 мг/кг, а 12,5 % плодів цієї групи мали гематоми різної локалізації та вираженості. Ці явища можуть бути пов'язані з порушеннями обміну речовин і кровообігу в системі мати-плацента-плід та із застійними процесами в органах репродукції самки, зокрема у матці.

Виходячи з результатів ембріологічних досліджень (табл. 3), ми можемо стверджувати, що введення піразинамід самцям щурів протягом всього періоду сперматогенезу негативно впливало на показники ембріонального розвитку їх потомства, спричиняючи дозозалежну загибель на різних стадіях онтогенезу.

ембріонального розвитку, зокрема періоду імплантації, до впливу зовнішнього середовища та внутрішніх факторів [10–12].

На наш погляд, в умовах токсичного впливу інтермедіатів піразинамід на чоловічі гамети імплантуватись у слизову оболонку матки тварин мали змогу найбільш життєздатні запліднені яйцеклітини. Тому піразинамід у дозі 1000 мг/кг призводить до незначних (5,26 %) ембріональних втрат на післяімплантаційних стадіях розвитку, які лежать у межах фізіологічних коливань даного показника у щурів [13]. Доза 2000 мг/кг викликає 19,3 % випадків загибелі ембріонів після імплантації, тобто у 3,6 раза перевищує аналогічний показник при введенні самцям піразинамід у дозі 1000 мг/кг маси тіла.

Наші дані певною мірою можна співставити з результатами дослідження індукції цитохрому 2E1 піразинамідом в організмі вагітних мишей [14]. Вивчаючи можливість використання піразинамід у комплексній

Таблиця 2. Маса та розміри плацент плодів на 20-й день вагітності інтактних самок щурів, спарованих з самцями, яким вводили піразинамід протягом усього періоду сперматогенезу ( $M \pm m$ )

Група тварин	Маса плацент, мг	Розмір плацент, мм	Досліджено плацент
Інтактні	479,33±40,96	13,60±0,90	44
Піразинамід, 1000 мг/кг	467,12±17,05	13,27±0,31	85
Піразинамід, 2000 мг/кг	514,33±70,21	14,43±0,99	25

Примітка.  $p > 0,05$ .

Таблиця 3. Показники ембріогенезу на 20-й день вагітності у самок щурів, запліднених самцями, яким вводили піразинамід протягом усього періоду сперматогенезу

Група тварин	Кількість вагітних	Кількість жовтих тіл	Кількість місць імплантацій	Смертність плодів до імплантації		Смертність плодів після імплантації		Живих плодів
				абс. ч.	%	абс. ч.	%	
Інтактні	5	62	53	9	14,5	0	0	53
Піразинамід, 1000 мг/кг	8	94	76	18	19,1	4	5,26	72
Піразинамід, 2000 мг/кг	7	98	31	67	68,4	6	19,30	25

Найбільше зростання показника ембріональної смертності на доімплантаційних стадіях розвитку мало місце при введенні самцям піразинамід у дозі 2000 мг/кг. Він склав майже 70 %, у той час як в групі інтактних тварин – 14,5 %. Тобто зміни, які відбулися у статевих клітинах самців під впливом піразинамід або його метаболітів, значною мірою перешкоджають процесу імплантації запліднених ними яйцеклітин. Ці дані підтверджують загальноновизнані положення про існування періодів максимальної чутливості

терапії СНІДу у вагітних жінок, дослідники встановили збільшення кількості резорбцій плодів у мишей та зменшення маси живих.

У тварин обох експериментальних груп не спостерігалось жодного випадку мертворожень. Дані виживання новонароджених протягом перших трьох тижнів постнатального періоду наведені в табл. 4.

Звертає на себе увагу той факт, що при дії на самців піразинамід у дозі 1000 мг/кг спостерігається значний відсоток випадків смертності їх новонароджених у більш

віддалені терміни постнатального життя (починаючи з 10-го дня), табл. 4. Ці дані суттєво відрізняються від динаміки загибелі потомства щурів інтактної та експериментальної групи, що отримувала піразинамід у дозі 2000 мг/кг. Новонароджені з останньої групи гинули протягом всього періоду спостережень, що можна пояснити утворенням більшої кількості високореактивних метаболітів і активацією процесів радикалоутворення в гонадах самців за умов дії високої дози піразинаміду. Відомо, що неонатальний період особливо вразливий, оскільки адаптація до зовнішніх умов існування поза материнським організмом відбувається з участю ферментних систем, що тільки-но починають формуватися [15].

інтактній групі 24,1 %, при введенні дози 2000 мг/кг – 29 %). Тобто життєздатність таких новонароджених протягом трьох тижнів постнатального періоду майже удвічі нижча порівняно з новонародженими від самців, що отримували піразинамід у дозі 2000 мг/кг.

Таким чином, введення піразинаміду в якості індуктора цитохрому Р-450 2Е1 самцям щурів протягом всього періоду сперматогенезу не вплинуло на їх статево поведінку та репродуктивну здатність. В залежності від дози піразинаміду, яка вводилась самцям, у запліднених ними інтактних самок спостерігались порушення ембріогенезу, що призводили до ранньої ембріональної смертності та зниження життєздатності новонароджених.

Таблиця 4. Смертність новонародженого потомства самців, яким вводили піразинамід протягом усього періоду сперматогенезу

Група тварин	Кількість щурят у групі	Смертність на день спостереження, абс. ч. (%)				
		4-й	7-й	10-й	14-й	21-й
Інтактні	29	–	1 (3,5)	2 (6,9)	4 (13,8)	–
Піразинамід, 1000 мг/кг	69	3 (4,3)	3 (4,3)	12 (17,4)	11 (15,9)	10 (14,5)
Піразинамід, 2000 мг/кг	72	5 (6,9)	8 (11,1)	4 (5,5)	1 (1,4)	3 (4,16)

Якщо підсумувати показник смертності новонароджених щурят від самців, яким індуктор цитохрому Р-450 2Е1 вводили у дозі 1000 мг/кг, то за весь період спостереження (21 день) він становить 56,5 % (у

Такі порушення ембріонального розвитку можна вважати результатом віддаленого за часом негативного впливу індукції цитохрому Р-450 2Е1 на спадковий апарат статевих клітин самців щурів.

### Література

1. Чащин В.П., Сивочалова О.В., Денисов Э.И. Экологические и этические проблемы репродуктивного здоровья населения. Вестн. РАМН 2003; 3: 13–17.
2. Гигиешвили Ц., Абзианидзе Е., Бершвили В. Влияние вредных факторов окружающей среды на генеративную функцию. Сб. науч. тр. Тбилис. мед. ун-та 2000; 36: 88–91.
3. Гольдберг Е.Д., Боровская Т.Г. Гонадотоксические эффекты противоопухолевых препаратов. Бюл. эксперим. биол. и медицины 2003; 135, 3: 244–253.
4. Ревазова Ю.А., Журков В.С. Генетические подходы к оценке безопасности факторов среды обитания человека. Вестн. РАМН 2001; 10: 77–80.
5. Бышевцев Т.Ф., Сапрыкина Н.А., Сайфетдинова Г.А., Коваленко В.Н. Гонадотоксические эффекты модельного индуктора цитохрома Р-450 2Е1. Здоровье мужчины 2005; 3: 99–102.
6. Любимов Б.И., Смольникова Н.М., Голованова И.В. и др. Методические указания по репродуктивной токсичности фармакологических веществ: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2000: 39–45.
7. Бишовцев Т.Ф., Даниленко В.С., Матвієнко А.В. та ін. Експериментальне вивчення ембріотоксичної дії лікарських засобів: Доклінічні дослідження лікарських засобів (метод. рекомендації). За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. К.: Вид. Дім «Авіценна», 2001: 115–138.
8. Проблемы генетики развития. Отв. ред. акад. Б.Л. Астауров. М.: Наука, 1972. 240 с.
9. Zhang Caigiao, Fang Changge, Liu Li et al. Disrupting effects of polychlorinated biphenyls on gonadal development and reproductive functions in chickens. J. Environ. Sci. and Health 2002; 37, 4: 509–519.
10. Кирющенков А.П., Тараховский М.Л. Влияние лекарственных средств на плод. М.: Медицина, 1990. 268 с.
11. Кирющенков А.П. Влияние вредных факторов на плод. М.: Медицина, 1978. 214 с.
12. Яблоков А.В. Химическое и радиационное загрязнения среды как основные факторы глобальной дополнительной смертности в XX веке. Вопр. биол., мед. и фарм. химии 2004; 4: 9–11.
13. Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О., Оникиенко Ф.А. Проблема нормы в токсикологии (современные представления и методические подходы, основные параметры и константы). Под ред. И.М. Трахтенберга. М.: Медицина, 1991. 208 с.

14. Rao G.N., Giles H.D. Reproductive and developmental toxicity of AIDS Combination therapies in Swiss. Toxicologist 2000; 54, 1: 227–230.

15. Меркурьева Р.В., Литвинов Н.Н. Метаболические механизмы отдаленных эффектов химических факторов окружающей среды – канцерогенного, эмбриотоксического, гонадотоксического, мутагенного, геронтологического. Вестн. РАМН 1995; 1: 50–53.

#### ВЛИЯНИЕ ПИРАЗИНАМИДА НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СПОСОБНОСТЬ САМЦОВ КРЫС И АНТЕНАТАЛЬНОЕ И ПОСТНАТАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ПОТОМСТВА

*Н.А. Сапрыкина, Т.Ф. Бышевец, И.В. Лысенко, В.Н. Коваленко*

Введение пиразинамида в качестве индуктора цитохрома P-450 2E1 самцам крыс не влияло на их половое поведение и репродуктивную способность. В то же время у интактных самок, спаренных с исследуемыми самцами, наблюдались нарушения эмбриогенеза, которые проявлялись ранней эмбриональной смертностью и снижением жизнеспособности новорожденных в зависимости от дозы ксенобиотика. Такую патологию эмбрионального развития можно считать результатом отрицательного влияния индукции цитохрома P-450 2E1 на наследственный аппарат половых клеток самцов крыс.

**Ключевые слова:** эмбриогенез, антенатальное и постнатальное развитие, индуктор цитохрома P-450 2E1.

#### INFLUENCE OF PYRAZINAMIDE ON REPRODUCTIVE ABILITY OF MALE RATS AND POSTERITY ANTENATAL AND POSTNATAL DEVELOPMENT

*N.A. Saprykina, T.F. Byshovetz, I.V. Lysenko, V.N. Kovalenko*

Pyrazinamide introduction as cytochrome P-450 2E1 inductor to male rats had no influence on their sex behaviour and reproductive ability. At the same time while intact females were coupled with investigated males, disturbances of embryogenesis (as early embryo mortality and lower newborns vitality) were observed in dependence on xenobiotics dose. Such pathology of embrional development could be a result of cytochrome P-450 2E1 induction negative effects on hereditary apparatus of male rats sex cells.

**Key words:** embryogenesis, antenatal and postnatal development, cytochrome P-450 2E1 inductor.

*Поступила 26.08.05*

## ГІСТОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ МАЗІ «ТРОФЕПАРИН» НА ПЕРЕБІГ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТРОМБОФЛЕБІТУ

*В.А. Рибак, В.М. Кузнєцова*

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

Виконано гістологічне дослідження впливу мазі «Трофепарин» і препаратів порівняння: мазі з гепарином і мазі з метилурацилом, на перебіг експериментального тромбофлебіту у щурів. Мазь «Трофепарин» проявляє виражену антитромботичну, протизапальну та репаративну дію, яка переважає таку препаратів порівняння: мазі з гепарином і мазі з метилурацилом.

**Ключові слова:** *тромбофлебіт, вена, «Трофепарин», гепарин, метилурацил.*

Хронічна венозна недостатність (ХВН) є одним із найпоширеніших захворювань, а кількість різноманітних клінічних форм ХВН досягає 80 % у старших вікових групах. Близько 15–20 % чоловіків і 25–30 % жінок працездатного віку мають ознаки і симптоми ХВН [1]. Одним з найчастіших і небезпечних ускладнень ХВН нижніх кінцівок є тромбофлебіт [2]. Найбільш розповсюджені такі його форми: гострий травматичний тромбофлебіт, гострий тромбофлебіт варикозно розширених вен, мігруючий тромбофлебіт [3]. Ця патологія характеризується хронічним недостатнім дренажем крові у венах, венозною гіпертензією, результатом чого є набряк, затвердіння шкіри та відчуття болю, втоми, а також частим приєднанням запалення, інфекційних ускладнень. Тому тромбофлебіт – це більш ніж «косметична проблема», пацієнти з цією патологією часто потребують госпіталізації та хірургічного втручання [4]. У зв'язку із хронічним перебігом процесу створюються умови для вторинного мікробного забруднення, що потребує комплексного підходу до лікування, зокрема використання зовнішніх засобів, які регулюють метаболічні процеси, прискорюють процеси клітинної регенерації, виявляють протизапальну дію, покращують кровообіг, підсилюють засвоєння кисню і сприяють проникненню поживних речовин у клітину [5].

Проблема розширення номенклатури лікарських засобів, які використовуються для місцевого лікування захворювань венозної системи, дуже важлива для практичної та наукової медицини, фармації [6]. Незважаючи на значну кількість лікарських засобів зазначеного напрямку дії (мазі: гепаринова, гепароїд, венітан (мазь і гель), венал крем, венозний гель доктора Тайса; гелі: репарил, гінкор, аесцин, долобене, венорутон, троксерутин, троксевазин) [7], створен-

ня та впровадження нових ефективних препаратів, що мають комплексний вплив на патологічний процес, є актуальним.

Оскільки фармакологічна дія препаратів різноманітна, раціональним вважається створення комбінованих лікарських форм, до складу яких введені речовини, що надають цим формам потенційовану або пролонговану дію. Так, на кафедрі промислової фармації Національного фармацевтичного університету було створено нову комбіновану мазь «Трофепарин», до складу якої увійшли гепарин – 0,07 г (10000 ОД), метилурацил – 10,0 г (10 %) на гідрофільній поліетиленоксидній основі (ПЕО-400 та ПЕО-1500 у співвідношенні 8 : 2) [8].

Метою нашої роботи було гістологічне дослідження впливу мазі «Трофепарин» на перебіг експериментального тромбофлебіту.

**Матеріал і методи.** Тромбофлебіт відтворювали у 50 наркотизованих барбамілом щурів обох статей масою 200–220 г за модифікованою методикою Розенова [9]. Така модель дозволяє отримати порушення кровообігу внаслідок стазу і запалення венозної стінки, що характерно для більшості тромботичних станів у людини [10]. Запальну реакцію, завдяки якій експериментальний венозний тромбоз переходить у тромбофлебіт, моделювали введенням у хвостову вену щурів 0,2 мл 0,5% -вого розчину Люголя.

Вивчали динаміку гістоморфологічних і головних гістохімічних компонентів венозної стінки хвоста щурів без лікування і в умовах терапії різними дослідними зразками мазей. Препаратами порівняння були обрані гепаринова і метилурацилова мазі на вазеліноланоліновій основі виробництва ЗАО «ФФ «Дарниця», Україна.

Усі тварини були розподілені на п'ять груп (по 10 тварин у кожній): перша група – інтактна; друга – контрольна (лікування

тромбофлебіту не проводилось); третя – у лікуванні тромбофлебіту місцево використовували мазь з метилурацилом; четверта – використовували мазь з гепарином; п'ята – використовували мазь «Трофепарин». Через три доби піддослідним тваринам на місце ушкодження наносили мазі смужкою довжиною 3 см (1 г) з туби діам. 5 мм двічі на день. В різні терміни експерименту (1, 3, 7, 10 і 15-та доба) тварин декапітували, виділяли уражені венозні судини (в проводку брали частину хвоста і робили тотальний препарат з декальцинацією хребців), фіксували в 10%-вому нейтральному розчині формаліну, ущільнювали в спирті в наростаючій концентрації, заливали парафіном. Для гістоморфологічного дослідження препарати забарвлювали гематоксиліном-еозином та за ван Гізон з еластиком. Гістохімічні дослідження проводили на виявлення фібрину – забарвлювали препарати за Малорі, а також на виявлення кислих і нейтральних мукополісахаридів – ставили ШІК-реакцію з додатковим забарвленням альціановим синім (далі ШІК+А).

**Результати та їх обговорення.** Вже через добу після введення у вену розчину Люголя в стінці хвостової вени відмічаються патологічні зміни у вигляді пошкодження ендотелію і просочення білками плазми всіх оболонок. В оболонках зменшується кількість клітинних елементів, а в судині спостерігається повнокров'я і випадіння фібрину. Через 3 доби стінка пошкоджених вен потовщується через набряк тканин усіх оболонок, особливо підендотеліального шару, в якому зникають усі клітини і волокна внаслідок фібриноїдного некрозу. В судині і в навколишніх тканинах з'являються нейтрофіли й макрофаги. Зруйнування ендотелію призводить до формування тромбу, можливо, вздовж периметру вени. В оболонках вен зменшується кількість ШІК-позитивних речовин (рис. 1).

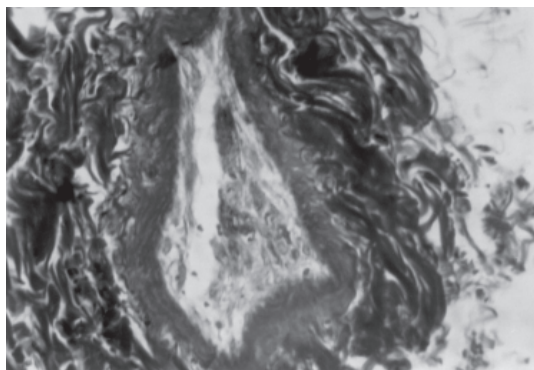


Рис. 1. Розвиток тромбофлебіту на 3-тю добу. Потовщення стінки вени через просочення білками плазми. Фрагментація пучків колагенових волокон. Наявність тромбу. Забарвлення за Малорі, х 250

Через 7 діб у стінках вен серед клітин інфільтрату переважають нейтрофіли та пошкоджені ядра клітин. В порожнині вени спостерігаються тромби із зруйнованих еритроцитів, ядер запальних клітин і фібринових мас. Все це свідчить про запальний аутоліз тромбу. В місці прикріплення тромбу спостерігаються запальний інфільтрат і некроз стінки вени. Навколишні тканини інфільтровані нейтрофілами, зруйнованими еритроцитами і ядрами клітин. Колагенові волокна виглядають щільними гомогенними масами, вони втрачають свою структуру і просочені білками плазми. В навколишніх тканинах спостерігаються набряк і запальний інфільтрат. На цей термін розвитку тромбофлебіту тридобове застосування мазі з гепарином призводить до розпушення тромбу, просочення інтими ексудатом, а в адвентиції з колагенових волокон і основної речовини утворюється гомогенна маса. Відмічаються зменшення кількості клітинних елементів у всіх оболонках, наявність нейтрофілів і макрофагів.

Застосування мазі з метилурацилом на цей термін призводить до значного потоншення стінки вени із-за відсутності набряку оболонок. Структура оболонок порушена, бо ендотелій злущений, м'язова оболонка відсутня, а зовнішній шар розтягнутий. Тромби значно щільніші, ніж при застосуванні для лікування мазі з гепарином, в них визначається багато лімфоцитів і макрофагів. Стінка вени втрачає структурні елементи і збагачується молодими фібробластами.

При застосуванні мазі «Трофепарин» тромби розпушуються аналогічно розпушуванню при застосуванні мазі з гепарином, частково зберігається ендотелій і підендотеліальний шар, зовнішня оболонка зберігає свій об'єм, майже не набрякає, тільки пучки колагенових волокон частково гомогенізуються і фрагментуються.

На 10-ту добу розвитку тромбофлебіту без лікування у стінках затромбованих вен спостерігаються деструктивні зміни тканин усіх оболонок, а в тромбах починається організація. Семидобове лікування призвело до своєрідної динаміки кислих і нейтральних мукополісахаридів при різних способах лікування. При застосуванні мазі з гепарином у внутрішній і середній оболонках зберігається значна кількість ШІК-позитивних речовин, але мало клітин. При застосуванні мазі з метилурацилом клітин значно більше, але в зовнішній оболонці багато кислих мукополісахаридів. Найкращі результати досягнуті при застосуванні мазі «Трофепарин»: в усіх оболонках багато ШІК-позитивних речовин, кислі мукополісахариди визначаються тільки в навколишніх тканинах, незначними осередками.

На 15-ту добу розвитку тромбофлебіту без лікування стінки вен склерозуються, спостерігається периваскулярна проліферація перицитів. Тромби організуються (рис. 2).

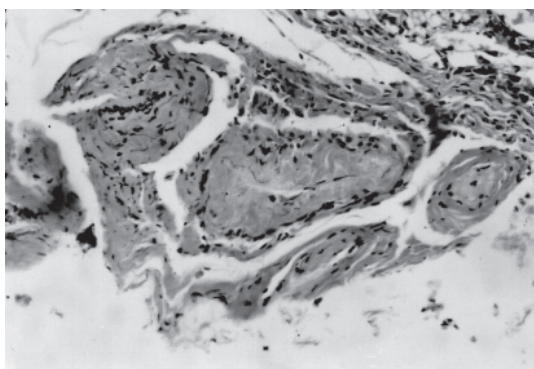


Рис. 2. Розвиток тромбофлебіту (без лікування) на 15-ту добу. Склероз стінки вени. Периваскулярна проліферація перицитів з домішками запальних елементів. Молодий пристінковий тромб без колагенізації. Забарвлення за ван Гізон, x 160

При лікуванні тромби визначаються не в усіх випадках. При застосуванні мазі з гепарином тромби пухкі, з невеликою кількістю нейтрофілів і макрофагів, усі оболонки і навколишні тканини просочені ексудатом. Еластичний компонент збережений. При застосуванні мазі з метилурацилом тромби більш щільні, з великою кількістю лімфоцитів і макрофагів. Колагенових волокон мало, стінка вени тонка, менше еластичного компонента. При застосуванні мазі «Трофепарин» тромби не визначаються, збережений еластичний компонент судин, стінка трохи потоншена, але структура її збережена. Явища склерозування мінімальні (рис. 3).

Отже, пошкодження інтими стінки вен призводить до фібриноїдного набрякання, некрозу середньої оболонки і розвитку запального процесу. Дія мазі з гепарином на пошкоджену стінку призводила до проникнення в стінку ексудату, що затримувало процеси відновлення стінки. При застосуванні мазі з метилурацилом спостерігаються швидка організація тромбів і зменшення запальних процесів у стінці вени. Мазь «Трофепарин» є стимулятором регенерації, ви-

кликає раннє відновлення ендотеліального шару і появу м'язових елементів, призводить до розпушування і аутолізу тромбів. Протягом усього терміну її застосування в стінках

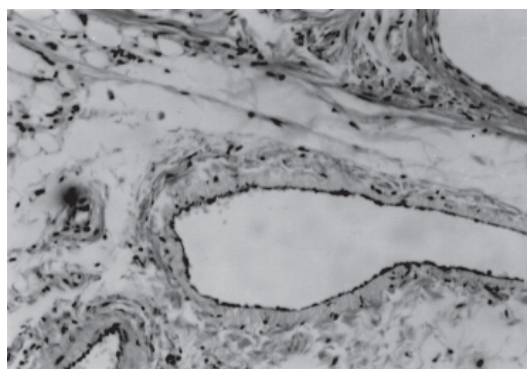


Рис. 3. Розвиток тромбофлебіту на 15-ту добу. 12-та доба застосування мазі «Трофепарин». Відновлений ендотелій та збережена гладком'язова оболонка стінки вени. Склероз мінімально виражений. Забарвлення за ван Гізон, x 160

уражених вен не накопичуються кислі мукополісахариди, що свідчить про відсутність деструктивних літичних змін основної речовини в сполучній тканині оболонок уражених вен.

#### Висновки

Використання в лікуванні мазі з гепарином, мазі з метилурацилом і мазі «Трофепарин» дало різний лікувальний ефект. При моделюванні експериментального тромбофлебіту за методикою Розенова в усіх випадках спостерігався тромбоз вен і розвиток запального процесу в стінці вен хвоста щурів. Гепаринова мазь спричинила місцеву антикоагулянтну дію, затримуючи процеси регенерації. Метилурацилова мазь призводила до швидкого зменшення запалення і швидкої організації тромбів, відновлення пошкоджених оболонок. Мазь «Трофепарин» виявила оптимальний ефект: зменшувала запальні явища у стінці вени та запобігала тромбоутворенню. Внаслідок цього на останньому терміні експерименту виявлено морфологічні ознаки загоєння – відновлення ендотеліального шару і м'язової оболонки пошкодженої вени.

#### Література

1. Яковлева Л.В., Цубанова Н.А., Лар'яновська Ю.Б. Гістологічні дослідження впливу венотропіну на перебіг експериментального тромбофлебіту. Вісник фармації 2005; 2 (42): 57–61.
2. Софранов Н.А., Шкуронат В.Н., Беженар Н.А. Аэсцин в лечении хронической венозной недостаточности. Здоров'я України 2002; 60: 3.
3. Богачев В.Ю., Золотухин И.А. Патогенез и клинические проявления хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Флебология. Под ред. акад. В.С. Савельева. М.: Медицина, 2001: 409–415.
4. Clagett G.P., Anderson F.A., Geerts W. et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest. 1998; 114, Suppl: 531–560.

5. *Вонпатеаих Н.* Integrating pharmacologic and mechanical prophylaxis of venous thromboembolism. *Trombosis and hemostasis* 1999; 82, 2: 931–937.
6. *Кириченко А.И., Богачев В.Ю., Леонтьев С.Г.* Лечебные средства. *Флебология*. Под ред. акад. В.С. Савельева. М.: Медицина, 2001: 129–163.
7. *Перцев И.М., Гуторов С.А., Халева Е.Л.* Ассортимент мазей на фармацевтическом рынке Украины. *Провизор* 2002; 2: 14–16.
8. *Гриценко В.І., Чуєшов В.І., Рубан О.А.* Розробка технології і термогравіметричний аналіз діючих компонентів мазі «Трофепарин». *Вісник фармації* 2003; 2 (34): 53–56.
9. *Малоштан Л.Н., Должикова Е.В.* Специфическое действие антикоагулянтного препарата «Апивен» на модели периферического тромбообразования. *Лекарства-человеку* 2001; XVI, 1–2: 348–351.
10. *Ващенко М.* Веноплант в лечении хронической венозной недостаточности. *Ліки України* 2002; 7–8: 31–32.

#### ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ МАЗИ «ТРОФЕПАРИН» НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТРОМБОФЛЕБИТА

*В.А. Рыбак, В.М. Кузнецова*

Выполнено гистологическое исследование влияния мази «Трофепарин» и препаратов сравнения: мази с гепарином и мази с метилурацилом на течение экспериментального тромбоза у крыс. Мазь «Трофепарин» проявляет выраженное антитромботическое, противовоспалительное и репаративное действие, которое превышает таковое препаратов сравнения: мази с гепарином и мази с метилурацилом.

*Ключевые слова:* тромбоз, вена, «Трофепарин», гепарин, метилурацил.

#### HISTOLOGIC RESEARCHES OF INFLUENCE OF OINTMENT «TROPHEPARINE» ON CURRENT OF THE EXPERIMENTAL THROMBOPHLEBITIS

*V.A. Rybak, V.M. Kuznetsova*

Materials of histologic research of influence of ointment «Tropheparine» and preparations of comparison are submitted: ointments with heparin and ointments with methyluracil on current of an experimental thrombophlebitis at rats. Ointment «Tropheparine» shows expressed anticlotting, antiinflammatory and preparation action, which exceed such of preparations comparison: ointments with heparin and ointments with methyluracil.

*Key words:* thrombophlebitis, vein, Tropheparine, heparin, methyluracil.

*Поступила 12.12.05*

## ХАРАКТЕРИСТИКА ГАСТРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ КОРВІТИНУ НА МОДЕЛІ АСПІРИНОВОЇ ГАСТРОПАТІЇ

*Н.Г. Степанюк, А.В. Томашевський, А.Г. Степанюк, В.С. Коваль*

*Національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця*

В досліді на щурах-самцях з експериментальною аспіриновою гастропатією встановлено, що попереднє введення в організм тварин корвітину (5 мг/кг внутрішньом'язово) послаблює ознаки ульцерогенності вказаного нестероїдного антифлогістика. За ступенем гастропротекторного ефекту корвітин є порівняним з омепразолом, фамотидином, мізопростолом і де-нолом, перевищуючи при цьому дію пентоксифіліну, метилурацилу і вітаміну Е.

**Ключові слова:** аспіринова гастропатія, гастропротективний ефект, корвітин.

На сьогоднішній день в лікуванні та профілактиці гастропатій, індукованих нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ), найчастіше використовують блокатори протонної помпи (омепразол), блокатори  $H_2$ -гістамінових рецепторів (фамотидин) та синтетичний аналог простагландину  $E_1$  – мізопростол. Однак вказані препарати мають побічні ефекти, які обмежують їх використання при даних патологічних станах [1, 2]. Все це потребує пошуку нових підходів до фармакотерапії НПЗЗ-гастропатій. На нашу думку, оптимізувати фармакотерапію при цих широко розповсюджених патологічних станах можна за допомогою лікарських препаратів з політропними властивостями, які гармонійно співставляються з патогенезом НПЗЗ-гастропатій. В цьому плані привертає увагу флавоноїд кверцетин, якому притаманні такі фармакологічні ефекти, як протиішемічний, антиоксидантний, протизапальний, антитромботичний, імуномодулюючий, репаративний тощо [3]. Гастропротекторна дія гранул кверцетину вже доведена при ушкодженнях слизової оболонки шлунка, викликаних диклофенаком [4, 5] і ацетилсаліциловою кислотою [6].

На фармацевтичному ринку з'явилась ін'єкційна лікарська форма кверцетину під назвою корвітин (комплекс кверцетину з полівінілпіролідом у вигляді ліофілізованого порошку), розробленого НВЦ «Борщівський ХФЗ», м. Київ. Препарат рекомендовано в якості кардіопротекторного засобу. Відомостей про гастропротекторні властивості корвітину в літературі немає, що і стало підставою для проведення даного дослідження.

Метою роботи було дослідити вплив корвітину в порівнянні з відомими гастропротекторними препаратами на ульцерогенну дію ацетилсаліцилової кислоти (АСК) для визна-

чення доцільності його використання в клініці для профілактики даної гастропатії.

**Матеріал і методи.** Досліди проведено на 98 нелінійних щурах-самцях з масою тіла 200–240 г, розподілених на 14 груп по 7 тварин у кожній. Гастропатію моделювали шляхом внутрішньошлункового (в/ш) введення АСК у дозі 150 мг/кг 1 раз на день протягом 5 днів [6]. Корвітин та гранули кверцетину (Борщівський ХФЗ), як і препарати порівняння, вводили в ті ж дні за 60 хв до введення АСК. Дози та шляхи введення в організм досліджуваних лікарських засобів наведено в таблиці. Для всіх препаратів використано терапевтично ефективні дози, запозичені з літератури. Через 24 год після останнього введення АСК щурів декапітували під ефірним наркозом. Ступінь противиражкової дії препаратів оцінювали за динамікою середнього показника кількості деструкцій (виразки, ерозії, крововиливи) на слизову оболонку шлунка щурів кожної групи. Контролем служили тварини, яким у ті ж самі терміни експерименту внутрішньошлунково вводили еквівалентну кількість ізотонічного розчину натрію хлориду. Отримані цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента, зміни вважали вірогідними при  $p \leq 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Дослідження показало, що субхронічне пероральне введення щурам АСК в добовій дозі 150 мг/кг призводить до виникнення значних деструктивних змін у слизовій оболонці шлунка у вигляді виразок, ерозій та крововиливів. Зазначена картина уражень слизової оболонки шлунка, викликаних дією АСК, цілком співпадає з даними [6].

Інша картина мала місце в групах щурів, яким попередньо вводили досліджувані лікарські засоби. З даних, наведених в таблиці, видно, що профілактичне введення щурам

Вплив лікарських засобів на ульцерогенність ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у щурів-самців ( $M \pm m$ ) ( $n=7$ )

Номер групи	Умови досліджу	Доза, мг/кг	Кількість деструкцій на СОШ	Динаміка, %, відносно контролю
1	АСК (контроль)	150,0 в/ш	15,28±1,66	–
2	Омепразол+АСК	50,0 в/ш+150,0 в/ш	2,14±0,6* <sup>1,10</sup>	–86,0
3	Фамотидин+АСК	50,0 в/ш+150,0 в/ш	2,43±0,75* <sup>1,10</sup>	–84,1
4	Корвітин+АСК	5,0 в/м+150,0 в/ш	2,71±0,6* <sup>1,10,13,14</sup>	–82,3
5	Кверцетин+АСК	100,0 в/ш+150,0 в/ш	3,14±0,75* <sup>1,11,13,14</sup>	–79,5
6	Мізопростол+АСК	0,05 в/ш+150,0 в/ш	3,71±0,91* <sup>1,11</sup>	–75,7
7	Де-нол+АСК	50,0 в/ш+150,0 в/ш	3,86±0,91* <sup>1,11</sup>	–74,7
8	Вінборон+АСК	9,0 в/м+150,0 в/ш	4,57±1,06* <sup>1</sup>	–70,1
9	Ксантинолу нікотинат+АСК	30,0 в/м+150,0 в/ш	4,86±1,21* <sup>1</sup>	–68,0
10	Пентоксифілін+АСК	100,0 в/о+150,0 в/ш	5,57±1,06* <sup>1,2</sup>	–63,6
11	Етаден+АСК	20,0 в/м+150,0 в/ш	7,14±0,9* <sup>1</sup>	–53,3
12	Емоксипін+АСК	15,0 в/о+150,0 в/ш	8,14±1,81* <sup>1</sup>	–46,7
13	Метилурацил+АСК	500,0 в/ш+150,0 в/ш	8,86±2,27	–42,0
14	Вітамін Е+АСК	25,0 в/м+150,0 в/ш	9,14±2,42	–40,2

Примітки: 1. СОШ – слизова оболонка шлунка; в/ш – внутрішньошлунково; в/м – внутрішньо-м'язово; в/о – внутрішньоочеревинно.

2. \* Статистично вірогідний результат при  $p \leq 0,05$ . Цифрою біля зірочки позначено номер групи, з якою проводилось порівняння.

корвітину або кверцетину, так само як і препаратів порівняння, значно послаблювало прояви ульцерогенності АСК, на що вказувало зменшення кількості деструкцій на слизовій оболонці шлунка. Усі досліджувані лікарські засоби мали різний ступінь гастропротекторного ефекту в даних умовах експерименту.

В найбільшій мірі пригнічували ульцерогенну дію АСК омепразол і фамотидин: під їх впливом середня кількість ерозивно-виразкових ушкоджень слизової оболонки шлунка вірогідно зменшилась відносно контролю відповідно на 86,0 та 84,1 %. Деяко слабшу у порівнянні з вказаними антисекреторними препаратами захисну дію на слизову оболонку шлунка виявили мізопростол і де-нол: під їх впливом кількість деструкцій у слизовій оболонці шлунка зменшилась порівняно з контролем у середньому на 75,7 та 74,7 % відповідно ( $p < 0,05$ ). За величиною гастропротекторного ефекту корвітин практично не відрізнявся від гранул кверцетину: показник інгібування ульцерогенності АСК становив 82,3 та 79,5 % відповідно ( $p < 0,05$ ). При цьому обидва флавоноїдні препарати посіли проміжне місце між антисекреторними препаратами, з однієї сторони, та мізопростолом і де-нолом – з іншої. Достатньо високий ступінь захисної дії на слизову оболонку шлун-

ка на даній моделі гастропатії виявлено у вінборону, ксантинолу нікотинату і пентоксифіліну, яким притаманний стимулюючий вплив на мікрогемодинаміку [7]: під їх дією кількість деструкцій в слизовій оболонці шлунка вірогідно зменшилась відносно контролю відповідно на 70,1; 68,0 та 63,6 %. Решта лікарських засобів, що досліджувались, мали меншу ефективність, ніж вищезазначені, і розташувались у такій послідовності: етаден > емоксипін > метилурацил > вітамін Е. При цьому дія двох останніх препаратів була статистично не вірогідною.

Оцінюючи результати проведеного дослідження, можна зазначити, що корвітин (5 мг/кг в/м) у такій же мірі, як і гранули кверцетину (100 мг/кг в/ш), при профілактичному введенні в організм проявляє достатньо високу гастропротекторну дію на моделі аспіринової гастропатії у щурів. За величиною зазначеного ефекту вказані лікарські засоби практично співставляються з омепразолом, фамотидином, мізопростолом і де-нолом.

Виразна захисна дія корвітину, як і гранул кверцетину, ймовірно, зумовлена комплексом фармакологічних властивостей флавоноїду, які добре співставляються з патогеном НПЗЗ-гастропатій у сучасному розумінні. Щодо АСК, то слід враховувати, що

вона здатна ушкоджувати бар'єрну функцію слизової оболонки шлунка, пригнічувати синтез простагландинів (ПГ) і глікозаміногліканів, порушувати кровопостачання слизової оболонки шлунка і посилювати секрецію хлористоводневої кислоти [8]. Тому високий ступінь гастропротекторної дії антисекреторних препаратів омепразолу та фамотидину в даних умовах експерименту може бути свідченням провідного значення посиленої продукції агресивних факторів (пепсину, соляної кислоти) у виникненні деструкцій в слизовій оболонці шлунка на фоні дії АСК. Це цілком узгоджується з клінічними спостереженнями, в яких доведена чітка тенденція до зростання продукції соляної кислоти у хворих на НПЗЗ-гастропатії, що свідчить про доцільність використання блокаторів шлункової секреції при даній патології [9].

Привертає також увагу виражена проти-виразкова дія мізопростолу і де-нолу. Відомо, що мізопростол є донатором ПГ  $E_1$ , а де-нол здатний стимулювати утворення в слизовій оболонці шлунка вказаного ПГ, якому притаманний гастропротекторний ефект [10]. Захисна дія цих лікарських засобів на слизову оболонку шлунка може служити підтвердженням антипростагландинового механізму ульцерогенності АСК та інших НПЗЗ, оскільки ЦОГ-1-залежні ПГ забезпечують захисні властивості слизової оболонки шлунка шляхом збільшення секреції слизового гелю, бікарбонатів, підтримки нормального рівня кровотоку в мікроциркуляторному руслі [10]. Достатньо високий гастропротекторний ефект вінборону, ксантинолу нікотинату та пентоксифіліну, як стимуляторів мікрогемодинамічних процесів, вказує на те,

що у виникненні аспіринової гастропатії чільне місце посідають порушення мікрогемодинаміки.

Отже, проведене дослідження показало, що профілактичне внутрішньом'язове введення в організм корвітину перед введенням АСК значно підвищує стійкість слизової оболонки шлунка до дії агресивних факторів, про що свідчить зменшення в ній кількості деструкцій. За величиною захисної дії при аспірин-індукованій гастропатії корвітин (5 мг/кг), як і гранули кверцетину (100 мг/кг), порівнянний з омепразолом, фамотидином, мізопростолом і де-нолом, перевищуючи ефективність пентоксифіліну, метилурацилу та вітаміну Е.

Враховуючи спроможність флавоноїд-вмісних препаратів не тільки попереджувати виникнення гастропатій, індукованих НПЗЗ, але й посилювати лікувальну дію препаратів цієї групи [4], є підстави рекомендувати поєднання корвітину з НПЗЗ у клінічних умовах.

#### Висновки

1. Корвітину (5 мг/кг в/м) притаманна гастропротекторна дія при експериментальній гастропатії, індукованій у щурів введенням ацетилсаліцилової кислоти.

2. За величиною гастропротекторного ефекту на моделі аспіринової гастропатії у щурів корвітин (5 мг/кг) порівнянний з омепразолом (50 мг/кг в/ш), фамотидином (50 мг/кг в/ш), кверцетином (100 мг/кг в/ш), мізопростолом (0,05 мг/кг в/ш) і де-нолом (150 мг/кг в/ш), перевищуючи ефективність пентоксифіліну (100 мг/кг в/о), метилурацилу (500 мг/кг в/ш) та вітаміну Е (25 мг/кг в/м).

#### Література

1. Каратеев А.Е., Муравьев Ю.В. Омепразол и мизопростол при НПВП-индуцированных гастропатиях: сравнительная эффективность короткого курса лечения. *Клин. медицина* 2001; 5: 48–50.
2. Исаков В.А. Гастропатия, связанная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: патогенез, лечение и профилактика. *Клин. фармакол. и терапия* 2005; 14 (2): 34–38.
3. Ватутін М.Т., Гончаренко Т.С., Склянна О.В., Закхама С. Флавоноїд кверцетин: фармакологічні властивості та клінічне використання. *Ліки* 2005; 3–4: 19–27.
4. Загородній М.І. Вплив кверцетину на НПЗП-гастропатії, викликані диклофенаком натрію, у хворих на остеопороз. *Ліки* 2003; 3–4: 135–138.
5. Степанюк Н.Г. Послаблення ульцерогенності ортофену препаратами з політропними фармакологічними властивостями. Актуальні питання фармакології: Матер. IV Укр. науч.-практ. конф. з міжнародною участю з клінічної фармакології. Вінниця, 2004. Ч. 2: 139–140.
6. Калугіна С.М. Оцінка антиульцерогенної дії калекфлону при моделюванні субхронічних ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної ділянки. *Ліки* 2001; 3–4: 88–91.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х т.; 14-е изд. М.: Новая волна, 2002; Т. 1. 539 с.
8. Kauffman G. Aspirin-induced gastric mucosal injury: Lessons learned from animal models. *Gastroenterol.* 1989; 96, 2: 606–614.
9. Дзяк Г.В., Грищенко І.І. Роль і місце антисекреторних препаратів у лікуванні гастродуоденопатій, індукованих нестероїдними протизапальними засобами, у хворих на ревматоїдний артрит. *Сучасна гастроентерол. та гепатол.* 2000; 2: 35–38.
10. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Стасова И.В. Сравнительная оценка различных схем терапии гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. *Сучасна гастроентерол.* 2004; 5 (19): 63–66.

**ХАРАКТЕРИСТИКА ГАСТРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ КОРВИТИНА НА МОДЕЛИ АСПИРИНОВОЙ ГАСТРОПАТИИ*****Н.Г. Степанюк, А.В. Томашевский, А.Г. Степанюк, В.С. Коваль***

В опытах на крысах-самцах с экспериментальной аспириновой гастропатией установлено, что предварительное введение в организм животных корвитина (5 мг/кг внутримышечно) ослабляет признаки ulcerogenности указанного нестероидного антифлогистика. По степени гастропротекторного эффекта корвитин сопоставим с омепразолом, фамотицином, мизопростолом и де-нолом, превышая при этом действие пентоксифиллина, метилурацила и витамина Е.

***Ключевые слова:*** аспириновая гастропатия, гастропротективный эффект, корвитин.

**CHARACTERISTIC GASTROPROTECTIVE ACTION CORVITIN ON MODEL ASPIRIN GASTROPATHIES*****N.G. Stepanjuk, A.V. Tomashevsky, A.G. Stepanjuk, V.S. Koval***

In the investigations on bandicoots with experimental aspirin-gastropathies argumentation that foregoing introduction corvitin decrease of manifestation gastropathies induction nonsteroidal anti-inflammatory drug. It is manifested decrease lesions on gastric mucosa. The degree gastroprotective effect's corvitin is compare with omeprazol, famotidin, mizoprostol and de-nol surpass action pentoxifyllin, metiluracil and vitamine E.

***Key words:*** aspirin gastropathies, gastroprotective effect's, corvitin.

*Поступила 06.02.06*

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МАССИВНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ

*В.В. Бойко, Н.Н. Удербает*

*Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины, г. Харьков*

Проведено экспериментальное моделирование массивных повреждений печени на лабораторных животных для воссоздания картины внутрипеченочных разрушений кровеносных сосудов и желчных протоков. Показана эффективность разработанных моделей.

**Ключевые слова:** *травма печени, модели повреждений, эффективность моделей.*

Существует много видов повреждений печени – массивные повреждения самой печени, сопровождающиеся внутрибрюшным кровотечением, повреждения сосудистых образований (нижняя полая и воротная вена, ветви печеночной артерии), повреждения желчных протоков, а также их сочетаний. В зависимости от характера травм печени летальность может составлять от 4,6 до 81,0 % [1, 2]. Массивные внутрибрюшные кровотечения, трудности интраоперационного гемостаза при повреждениях околопеченочных венозных образований, редкость некоторых видов травм в клинической практике делают проблему диагностики и лечения травм печени чрезвычайно актуальной [3]. Вопрос моделирования тяжелых повреждений печени изучен мало, в то время как в этом органе имеется большое количество анатомических образований, двойного – венозного и артериального – кровообращения в нем, а также индивидуальных вариантов и вариативности расположения желчных протоков. Важность каждого из видов повреждений, наличие множества особенностей при моделировании этих состояний и определили цель нашего исследования – воссоздание моделей массивных повреждений печени, важных сосудистых образований.

**Материал и методы.** Моделирование массивного повреждения печени осуществляли на 17 белых крысах линии Вистар массой 200–250 г под общим обезболиванием, с учетом рекомендаций по биоэтике [1], при помощи травмирующего устройства, разработанного в Институте общей и неотложной хирургии [4], путем: 1) размождения двух и более сегментов печени между широкими пластинами, площадь поверхностей травмирующего устройства была адаптирована к предполагаемому объему повреждений; 2) создания глубоких разрывов паренхимы органов при нанесении травмы во взаимных несовпадающих плоскостях; 3) дополнительных манипуляций в зоне предполагае-

мого повреждения (локальная гипертензия, фиксация необходимого участка). Травму наносили ударным механизмом с направлением травматической оси перпендикулярно ударным металлическим пластинам. Металлические пластины имели различную площадь поверхности в зависимости от требуемой площади повреждения – от 1,0 до 3,0 см<sup>2</sup>. Силу ударов определяли опытным путем, в нашем случае она составляла 100–300 Па. При использовании разработанного устройства, а также указанных параметров травмирующего агента воспроизводимость моделей составила 100 %. При меньшей силе удара определяли внутрипеченочные обширные гематомы, которые в ряде случаев занимали всю поверхность печени.

*Моделирование повреждения нижней полой вены*

Модель воспроизведена с помощью установки травмирующего устройства по диафрагмальной и висцеральной поверхностям печени в проекции данного сосудистого образования. Отмечено четыре варианта повреждения нижней полой вены с тканью печени (рис. 1):

I – повреждение в проекции печеночных вен (верхний сегмент) с травмой II и VIII сегментов печени;

II – повреждение зоны междолевой щели (средний сегмент) и II, III, IV сегментов печени;

III – повреждение нижнего сегмента с травмой III и IV сегментов;

IV – повреждение нижней полой вены на всем протяжении с травмой II–VIII сегментов.

Все животные этой группы (4 крысы) погибли в результате массивных неостанавливаемых кровотечений.

Количество воспроизведенных моделей составляло по одному для каждого из четырех названных вариантов. Воспроизводимость всех вариантов модельного эксперимента была 100 %.

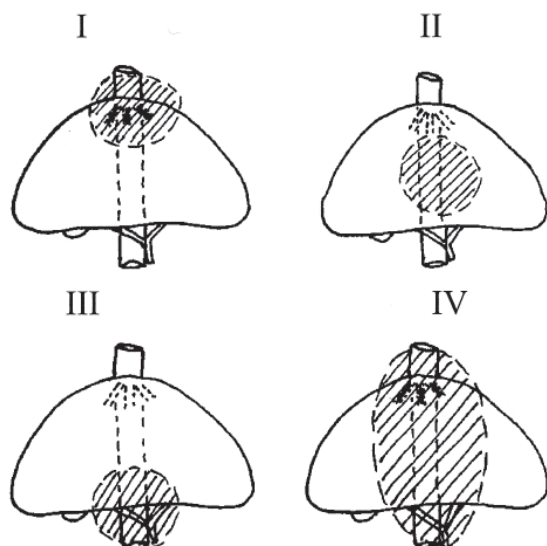


Рис. 1. Варианты повреждения нижней полой вены с тканью печени

Важным аспектом воспроизведения повреждения нижней полой вены явилось нанесение травмирующего удара со смещенной травматической осью. Формируемая внутри паренхимы печени взрывная волна направлена изнутри кнаружи и в нижней полой вене с последующим разрывом ее стенки [5].

*Моделирование повреждения ветвей воротной вены*

Модель предусматривала нанесение травмы со смещенной травматической осью в заданной проекции. Варианты повреждений соответствовали сегментарному строению печени. Выделяли травму бифуркации воротной вены (I), бифуркации воротной вены с повреждением нижних полюсов III и IV сегментов печени (II), левого долевого протока воротной вены с вовлечением сегментарных ветвей II и III сегментов (III), правого долевого протока воротной вены (IV), сегментарной ветви V, сегментарной ветви VI (V), сегментарных ветвей VII – VIII (VI), сегментарной ветви IV (VII). Все эти модели при массивных травмах имели принципиальное зна-

чение для выбора методов хирургического гемостаза в клинике. Изолированные повреждения сегментарных ветвей воротной вены были воспроизведены только с использованием повреждающих поверхностей с небольшой площадью (до 2,0 см<sup>2</sup>). При увеличении плоскости повреждения наблюдали множественные поражения паренхимы и сосудистых образований, источник кровотечения при этом верифицировался с трудом.

Все экспериментальные животные этой группы (7 крыс) погибли интраоперационно от массивных неостанавливаемых кровотечений, что свидетельствовало о тяжести травмы и необратимости воспроизведенных осложнений в условиях эксперимента.

*Моделирование повреждения собственной печеночной артерии*

Механическую травму (3 крысы) производили по трем вариантам: 1) прямой контузией; 2) рассечением предвительно мобилизированной артерии; 3) перевязкой (лигированием) собственной печеночной артерии. Прямая контузия собственной печеночной артерии сопровождалась ее спазмом, тромбозом, что в конечном итоге привело к лишению печени артериального кровоснабжения с ишемией различной степени тяжести. Рассечение собственной печеночной артерии сопровождалось обильным внутрибрюшным неостанавливаемым кровотечением, что потребовало перекатывания поврежденного сосуда. У двух крыс удалось восстановить кровоток путем восстановления целостности сосуда с использованием сосудистой техники. Характеристика повреждений собственной печеночной артерии представлена на рис. 2.

Следует отметить, что сохранение кровотока печени при повреждении собственной печеночной артерии было обусловлено наличием воротного кровотока, индивидуальными особенностями кровоснабжения печени из добавочных артериальных сосудов, отходящих либо от аорты, либо от левой желудочной артерии. Воспроизводимость в данной группе животных составила 100 %.



Рис. 2. Характеристика модельных повреждений собственной печеночной артерии:

*a* – контузия артерии с последующим тромбозом; *b* – рассечение артерии с внутрибрюшным кровотечением; *v* – лигирование собственной печеночной артерии

### Моделирование повреждения желчных протоков

Данная модель при массивной травме печени (3 крысы) была наиболее трудна для воспроизведения, особенно в изолированном варианте. Воспроизводимость ее составила 30–50 %, что потребовало ведения дополнительных приемов реализации способа. В частности, нами катетеризовался общий печеночный проток либо его ветви, вводилось рентгенконтрастное вещество под повышенным давлением. Травма печени наносилась с большой площадью поверхности ранящего агента на фоне желчной гипертензии. В этом случае воспроизведение разрыва внутрипеченочных желчных протоков отмечено в 100 % случаев. В двух наблюдениях желчную гипертензию создавали изолированно в правом долевым желчным протоке путем канюляции его через общий желчный проток и еще в двух – в левом долевым протоке. Схема эксперимента представлена на рис. 3.

В желчные протоки селективно вводили под давлением контрастное вещество с последующим нанесением механической травмы. Данная методика позволила воссоздать модель повреждения желчных протоков, как внутрипеченочных, так и внепеченочных, а следовательно, использовать эти данные для

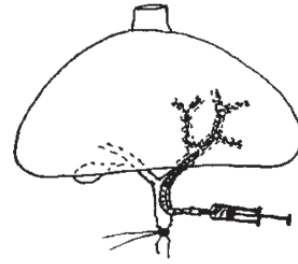


Рис. 3. Канюлирование и создание гипертензии в долевым желчном протоке

оптимизации методов хирургической коррекции [6].

### Выводы

Моделирование тяжелых повреждений печени предусматривает воспроизведение у экспериментальных животных моделей внутрипеченочного повреждения крупных сосудистых образований, повреждения внепеченочных желчных протоков, полисегментарного повреждения печени, внутрипеченочной гематомы. Воспроизведение разработанных моделей составило 100 %, что свидетельствует об эффективности использования травмирующего агента и позволяет приближенно к клиническим условиям изучать патогенетические механизмы и адаптировать разработанные методики хирургических вмешательств.

### Литература

1. Шалимов С.А., Разиховский А.П., Кейсевич Л.В. Руководство по экспериментальной хирургии. М.: Медицина, 1989. 272 с.
2. Aensio J.A., Demetriades D., Chahwan S. et al. Approach to the management of complex hepatic injuries. J. Trauma 2000; 48, 1: 66–69.
3. Beal S.L. Fatal hepatic hemorrhage: an unresolved problem in the management of complex liver injuries. J. Trauma 1990; 30: 163–169.
4. Пукенин А.М. Принципы моделирования хирургических повреждений в экспериментальной хирургии. Клиническая хирургия 1990; 4: 25–26.
5. Положительное решение на полезную модель № 2005 03167, пр. 05.04.2005. М. кл. 7G 09 B 23/28.
6. Положительное решение на полезную модель № 2005 03629, пр. 18.04.2005. М. кл. 7G 09 B 23/28.

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ МОДЕЛЮВАННЯ МАСИВНИХ УШКОДЖЕНЬ ПЕЧІНКИ

**В.В. Бойко, Н.Н. Удербайєв**

Проведено експериментальне моделювання масивних ушкоджень печінки на лабораторних тваринах для створення картини внутрішньопечінкових порушень кровоносних судин і жовчних проток. Показано ефективність розроблених моделей.

**Ключові слова:** травма печінки, моделі ушкоджень, ефективність моделей.

### EXPERIMENTAL MODELLING OF MASSIVE LIVER INJURIES

**V.V. Boyko, N.N. Uderbayev**

There was carried out experimental modelling of massive injuries of liver at the laboratory animals for recreating of picture of intrahepatic injuries of blood vessels and biliary ducts. It is showed efficacy of experimental modelling.

**Key words:** liver injuries, model injuries, efficacy of modelling.

Поступила 21.10.05

## ТЕРАПІЯ

### ВПЛИВ МАТРИКСНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ НА РОЗВИТОК РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ З РІЗНИМИ КОМПОНЕНТАМИ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Є.О. Болокадзе

*Харківський державний медичний університет*

Визначали вплив матриксних металопротеїназ на розвиток ремоделювання міокарда лівого шлуночка у хворих з наявністю різних компонентів метаболічного синдрому. Найвищий рівень проММП-1 виявлено у хворих з повним метаболічним синдромом. Показано, що цей чинник є прогностично несприятливим у розвитку ремоделювання міокарда лівого шлуночка.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, ремоделювання міокарда лівого шлуночка, екстрацелюлярний матрикс, матриксні металопротеїнази, метаболічний синдром.

Тривалий час основним механізмом патологічних змін в міокарді при артеріальній гіпертензії (АГ) вважали розвиток гіпертрофії кардіоміоцитів. Згодом, набуваючи певних знань, науковці дійшли висновку, що причиною таких змін є й взаємозв'язок між різними структурами серця [1–3]. З'явилися роботи про роль колагенового каркаса міокарда й апоптозу в процесах структурно-функціональної перебудови міокарда [4]. Тож, поряд з механізмами гіпертрофії, стали вважати не менш актуальним прогресуючу реструктуризацію цитоархітектоніки міокарда внаслідок перебудови колагенового матриксу та інтерстиціального бівентрикулярного фіброзу, які виникають через підвищення синтезу колагену фібробластами, та проліферації останніх, а також порушення процесів деградації синтезованого колагену через дисбаланс у системі матриксних металопротеїназ та їх тканинних інгібіторів (ММП/ТІМП) [5].

При наявності фіброзу, ішемії, високої активності переважно ангіотензину II та ендотеліальної дисфункції [5, 6] відбувається експресія проапоптотичних генів, що запускають механізм клітинної смерті. Клінічним відображенням невідновної молекулярної перебудови та індикатором ліміту біологічної адаптації міокарда можна вважати виникнення хронічної серцевої недостатності (ХСН).

Руйнування екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) є двохетапним процесом і починається з ферментативного або фізичного ушкодження ЕЦМ із наступним ендоцитозом

ушкоджених компонентів і перетворенням їх лізосомними протеазами (катепсинами В, L, D). Найважливішу роль на першому етапі деградації ЕЦМ грають матриксні металопротеїнази, що належать до сімейства структурно родинних цинкутримуючих ендопептидаз. На цьому етапі виділено й ідентифіковано більше 20 їхніх представників. Матриксні металопротеїнази мають загальні структурні частини, але розрізняються за специфічністю субстрату, клітинними джерелами та стимулюванням [7–9].

У зв'язку з викладеним стає зрозумілим значна роль матриксних металопротеїназ в процесах, які мають місце в міокарді при розвитку АГ, котру нині розглядають як невід'ємну складову при метаболічному синдромі [10, 11].

Метою дослідження було визначення впливу матриксних металопротеїназ на розвиток ремоделювання міокарда лівого шлуночка у хворих з наявністю різних компонентів метаболічного синдрому (МС).

**Матеріал і методи.** Нами був обстежений 31 хворий з МС. Діагноз встановлювався згідно з критеріями ВОЗ (1998 р.):

1) цукровий діабет, або порушення толерантності до глюкози, або інсулінорезистентність (глюкоза плазми >140 мг/дл (>7,8 ммоль/л), виявлено методом НОМА (Homeostasis Model Assessment);

2) високий артеріальний тиск: >160/95 мм рт. ст.;

3) дисліпідемія: концентрація тригліцеридів ≥150 мг/дл (1,695 ммоль/л) та/або хо-

лестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХЛПВЩ) >35 мг/дл (0,9 ммоль/л) у чоловіків і >39 мг/дл (1,0 ммоль/л) у жінок;

4) центральне ожиріння: відношення окружності талії до окружності стегон (індекс Т/Б) >0,90 у чоловіків та >0,85 у жінок та/або індекс маси тіла (ІМТ) >30 кг/м<sup>2</sup>.

Пацієнти 1-ї дослідної групи (10 хворих, 32,2 %) мали такі ознаки: інсулінорезистентність, дисліпідемію, ожиріння та АГ, тобто це були хворі з «повним» МС. Середній вік їх складав (49,50±9,01) років. Пацієнти 2-ї дослідної групи (21 хворий; 67,7 %) мали інсулінорезистентність, ожиріння та АГ, тобто це були хворі з «неповним» МС. Середній вік їх складав (52,90±8,29) років. Контрольну групу склали 16 відносно здорових осіб віком (40,30±13,75) років. У дослідження не включали хворих з симптоматичною АГ, пороками й аритміями серця, з інфарктом міокарда в анамнезі, хронічними захворюваннями системи дихання та колагенозами. До обстеження хворі протягом 6 міс не приймали антигіпертензивну терапію.

Для оцінки характеру структурного ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) проводили ехокардіографію згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства. З парастернального доступу в М-режимі визначали кінцево-діастолічний розмір (КДР), кінцево-діастолічний об'єм (КДО), кінцево-сistolічний розмір (КСР), кінцево-сistolічний об'єм (КСО), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) та задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ), індекс КДР (іКДР). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою L. Teicholz (1976 р.)

$$\text{ММЛШ} = 1,05 \times \frac{7 \times (\text{КДР} + \text{ТЗС} + \text{ТМШП})^3}{(2,4 + \text{КДР} + \text{ТЗС} + \text{ТМШП})} - \frac{7 \times \text{КДР}^3}{2,4 + \text{КДР}}$$

Індекс ММЛШ (іММЛШ) = ММЛШ/ППТ, де ППТ – площа поверхні тіла. Відносно товщину стінки ЛШ (ВТСЛШ) визначали, як ТМШП + ТЗСЛШ/КДР; ГЛШ діагностували при значенні іММЛШ, що перебільшує 111 г/м<sup>2</sup> для чоловіків та 106 г/м<sup>2</sup> для жінок (критерії за А. Ganau [6]).

На основі отриманих даних виділили 7 типів ремоделювання ЛШ (за класифікацією [6] із доповненнями [12, 13]): нормальна геометрія ЛШ (НГЛШ) – I тип; концентричне ремоделювання ЛШ (КРЛШ) – II тип; ізольована гіпертрофія задньої стінки ЛШ (ІГЗСЛШ) – III тип; ізольована гіпертрофія міжшлуночкової перетинки (ІГМШП) – IV тип; концентрична гіпертрофія ЛШ (КГЛШ) – V тип; ексцентрична гіпертрофія ЛШ без ди-

латації його порожнини (ЕГЛШБД) – VI тип; ексцентрична гіпертрофія ЛШ з дилатацією його порожнини (ЕГЛШЗД) – VII тип.

Плазмові концентрації проММП-1 у зразках визначали за допомогою оригінальних наборів для імуноферментного аналізу фірми ТБС (Великобританія). Рівень інсуліну в плазмі крові визначали за допомогою реактивів Інституту біоорганічної хімії НАН Білорусі (Мінськ) – ріо-ІНС-ІПГ.<sup>125</sup>I, який запропоновано для визначення імунореактивного інсуліну в плазмі крові людини методом радіоімунологічного аналізу in vitro. В якості критерію інсулінорезистентності нами була використана гомеостатична модель НОМА. Індекс чутливості до інсуліну (ІЧІ) за методом НОМА розраховували за формулою ІЧІ = інсулін (мкОД/мл) × глюкоза (ммоль/л)/22,5.

Вивчення ліпідного профілю включало визначення загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) та ХСЛПВЩ ферментативним методом з використанням наборів фірми «Ольвекс Діагностикум» (С.-Петербург). Ступінь ожиріння визначали згідно з рекомендаціями Світової організації охорони здоров'я (World Health Organization) на підставі оцінки індексу маси тіла (ІМТ).

**Результати.** Дослідження показали, що у 11 (35,5 %) пацієнтів відмічалась НГЛШ, у 12 (38,7 %) – КРЛШ, у 2 (6,5 %) – КГЛШ та по одному пацієнту було з ЕГЛШБД, ІГМШП та ІГЗСЛШ. Розподіл хворих за наявністю різних типів ЛШ по групах наведено в таблиці. Як видно із таблиці, головним чином у хворих спостерігались КРЛШ поряд з НГЛШ.

*Розподіл хворих за наявністю різних типів геометрії лівого шлуночка (ЛШ) по групах*

Тип геометрії ЛШ	1-ша група	2-га група
НГЛШ	1	10
КРЛШ	6	6
КГЛШ	–	2
ЕГЛШ	–	3
ЕГБДЛШ	1	–
ІГМШП	1	–
ІГЗСЛШ	1	–

Показники ІЧІ найвищими були у хворих 1-ї групи у порівнянні з хворими 2-ї групи та з групою контролю (10,88±7,53; 4,79±3,58; 1,48±0,95 відповідно) та найбільш щільно корелювали з показниками ММЛШ (162,11±32,8; r=0,57; p<0,05 та 173,72±29,7; r=0,61; p<0,05), іММЛШ (89,32±14,27; r=0,46; p<0,05 та 94,23±12,3; r=0,67; p<0,05), а також з показниками ІМТ (r=0,77; p<0,01 та

$r=0,68$ ;  $p<0,01$ ), які в чисельному значенні становлять  $31,07\pm 5,6$  та  $33,7\pm 2,63$  відповідно. Значення ІМТ були приблизно однаковими в 1-й та 2-й групах ( $31,07\pm 5,61$  та  $33,7\pm 2,63$ ) та достовірно відрізнялись від показників групи контролю –  $23,72\pm 3,35$ ;  $p<0,01$ .

Встановлено значне підвищення плазмового рівня проММП-1 у хворих 1-ї групи в порівнянні з особами групи контролю – ( $4,62\pm 1,05$ ) та ( $1,17\pm 0,51$ ) нг/мл;  $p<0,05$ . В порівнянні з хворими 2-ї групи відмічено незначне підвищення рівня проММП-1 ( $3,43\pm 1,39$ ) нг/мл, однак цей показник був статистично не достовірний ( $p>0,05$ ). Також статистично не достовірними були розбіжності показників 2-ї групи та групи контролю – ( $3,43\pm 1,39$ ) та ( $1,17\pm 0,51$ ) нг/мл відповідно;  $p>0,05$ . Незважаючи на те, що у хворих 2-ї групи середнє значення показника проММП-1 дорівнювало ( $3,43\pm 1,39$ ) нг/мл та дещо перебільшувало верхню межу норми ( $3,03$  нг/мл), ми дійшли зазначеного висновку на підставі перевірки гіпотези за допомогою *t*-критерію Стьюдента. Пояснити цей факт можна кількісним обсягом досліджуваної вибірки. Оскільки у виборці превальювали хворі з КРЛШ і НГЛШ, постало питання порівняння показників проММП-1 в цих групах з метою вивчення безпосереднього втручання ендопептидаз в процеси геометричної перебудови міокарда ЛШ. Так, показ-

ник проММП-1 в групі хворих з КРЛШ становив ( $4,30\pm 0,97$ ) нг/мл та достовірно відрізнявся від такого в групі хворих з НГЛШ – ( $2,50\pm 0,46$ ) нг/мл ( $p<0,05$ ). Найбільш щільно показники проММП-1 у хворих з КРЛШ корелювали з іММЛШ ( $r=0,59$ ;  $p<0,05$ ), іКДР ( $r=0,57$ ;  $p<0,05$ ), КДР ( $r=0,53$ ;  $p<0,05$ ). Отже, можна вважати підвищення плазмового рівня проММП-1 безпосереднім чинником, який, нарівні з іншими патогенетичними факторами, відіграє значну роль у розвитку ремоделювання міокарда лівого шлуночка за рахунок посилення фіброзу, а також збільшення поперечних розмірів порожнин серця.

#### Висновки

1. При використанні розрахункової формули L. Teicholz для визначення іММЛШ у хворих з метаболічним синдромом переважали особи з концентричним ремоделюванням і нормальною геометрією лівого шлуночка.

2. Встановлено, що найвищий рівень проММП-1 спостерігається в групі хворих з повним метаболічним синдромом.

3. Виявлено щільний кореляційний зв'язок між плазмовим рівнем проММП-1 та іММЛШ ( $r=0,59$ ;  $p<0,05$ ), іКДР ( $r=0,57$ ;  $p<0,05$ ), КДР ( $r=0,53$ ;  $p<0,05$ ). Ці показники можна розцінювати як прогностично несприятливі у розвитку ремоделювання міокарда лівого шлуночка.

#### Література

1. Dorn G.W., Robbins J., Sugden P.H. Phenotyping hypertrophy. Eschew obfuscation. *Circ. Res.* 2003; 92: 1171–1175.
2. Свищенко Е.П., Боброва Е.В. Современные представления о механизмах развития и функциональных последствиях гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии. *Укр. кардиол. журн.* 1994; 5–6: 100–104.
3. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія 2002. 2-ге вид. доп. К.: МОПІОН, 2002: 56–61.
4. Janicki J.S., Brower G.L., Henegar J.R., Wang L. Ventricular remodelling in heart failure: role of myocardial collagen. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1995; 382: 239–245.
5. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613–618.
6. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19: 1550–1558.
7. Spinale F.G., Coker M.L., Krombach S.R. et al. Matrix metalloproteinase inhibition during the development of congestive heart failure: effects on the left ventricular dimensions and functions. *Circ. Res.* 1999; 85: 364–376.
8. Woessner Jr.J.F. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodelling. *FASEB J.* 1991; 5: 2145–2154.
9. Zannad F., Alla F., Douset B. et al. Changes of serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure and high risk patients. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 378–Abstract.
10. Оринчак М.А. Артеріальна гіпертензія, серцева недостатність і метаболічний синдром: Матер. XIV з'їзду терапевтів України. К., 1998: 60–61.
11. Перцева Н.О. Метаболический синдром у больных с артериальной гипертензией. Там же: 207–208.
12. Verdecchia P., Porcellati C., Zampi I. et al. Asymetric left ventricular remodelling due to isolated septal thickening in patients with systemic hypertension and normal left ventricular masses. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73: 247–252.
13. Savage D.D., Garrison M.S., Kannel W.B. et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in general population Sampe: The Framingham study. *Circulation* 1987; 75: 126–133.

**ВЛИЯНИЕ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ НА РАЗВИТИЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ КОМПОНЕНТАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА****Е.А. Волокадзе**

Определяли влияние матриксных металлопротеиназ на развитие ремоделирования миокарда левого желудочка у больных с наличием различных компонентов метаболического синдрома. Наивысший уровень проММП-1 отмечен у больных с полным метаболическим синдромом. Показано, что этот фактор является прогностически неблагоприятным в развитии ремоделирования миокарда левого желудочка.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, ремоделирование миокарда левого желудочка, экстрацеллюлярный матрикс, матриксные металлопротеиназы, метаболический синдром.

**INFLUENCE OF MATRIX METALLOPROTEINASES ON DEVELOPMENT OF LEFT VENTRICLE REMODELLING IN PATIENTS WITH DIFFERENT COMPONENTS OF METABOLIC SYNDROME****E.O. Bolokadze**

The aim was asses of influence of matrix metalloproteinases on development of left ventricle remodelling in patients with different components of metabolic syndrome. This factor is a prognostic unfavorable in left ventricle remodelling.

**Key words:** arterial hypertension, left ventricle remodelling, extracellular matrix, matrix metalloproteinases, metabolic syndrome.

Поступила 22.11.05

## РІВЕНЬ ІНСУЛІНОПОДІБНОГО ФАКТОРА РОСТУ-1 ТА РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПЕЧІНКИ

*Л.В. Журавльова*

*Харківський державний медичний університет*

Оцінювались рівень інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) у сироватці крові та ехокардіографічні показники у хворих на хронічні гепатити і цирози печінки. Показано, що в усіх групах хворих рівень ІФР-1 був достовірно нижчий в порівнянні з контролем і знижувався паралельно прогресуванню патологічного процесу в печінці. Зменшення вмісту ІФР-1 супроводжувалось збільшенням маси міокарда лівого шлуночка та погіршенням систолічної функції у хворих на хронічний гепатит помірної активності та цироз печінки. У хворих на хронічний гепатит мінімальної активності зміни показників маси міокарда лівого шлуночка та індексу маси міокарда лівого шлуночка були не достовірними, а спостерігалась лише тенденція до їх підвищення.

**Ключові слова:** *інсуліноподібний фактор росту-1, ремоделювання міокарда, хронічні гепатити, цирози печінки.*

У хворих на хронічні захворювання печінки, до яких належать хронічні гепатити (ХГ) і цирози печінки (ЦП), по мірі прогресування основного захворювання підвищується скорочувальна функція міокарда, відбувається перебудова загальної гемодинаміки з превалюванням гіперкінетичного типу, що призводить до розвитку недостатності кровообігу [1]. Перенавантаження об'ємом призводить до змін структури і функції міокарда, тобто до розвитку ремоделювання серця. Гіпертрофію міокарда шлуночків виявлено у 73,0 % хворих на ХГ і у 78,8 % хворих на ЦП [2]. Серцева недостатність при хронічних захворюваннях гепатобілярної системи розвивається внаслідок поступової дистрофії міокарда у зв'язку з порушенням обмінних процесів в організмі. Порушення системної гемодинаміки при захворюваннях печінки корелюють зі змінами показників печінкового кровотоку і зустрічаються більш ніж у 90 % хворих [3–5]. У відповідь на ушкоджуюче перевантаження відбувається зміна структури та функції серця, так зване ремоделювання міокарда. При цьому збільшується маса міокарда, розвиваються фіброз стромі і дилатація порожнин, а також змінюються геометричні характеристики шлуночків. Виділяють декілька типів ремоделювання міокарда, в якості критеріїв використовують такі показники, як індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) і відносна товщина стінки лівого шлуночка (ВТСЛШ). Згідно з даними [6] визначають наступні типи геометрії лівого шлуночка: нормальна геометрія, концентричне ремоде-

лювання, концентрична гіпертрофія, ексцентрична гіпертрофія.

Останнім часом увагу науковців привертає вивчення вмісту в сироватці крові факторів росту пептидної природи, у тому числі інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1). ІФР-1 – плейотропний пептид, який продукується в печінці під впливом гормону росту [7]. Після виходу в кров ІФР-1 зв'язується специфічними ІФР-білками, які регулюють взаємодію цього пептиду з ІФР-1-рецепторами в клітинах-мішенях. У ІФР-1 багато різноманітних, але взаємопов'язаних, індукуючих ріст ефектів на організм, які визначені при експериментальних дослідженнях. Відома надзвичайно висока здатність печінки до регенерації навіть після значного ушкодження, наприклад, при вірусному гепатиті. Регенерація починається при взаємодії факторів росту зі специфічними рецепторами клітинних мембран [8, 9]. ІФР-1 грає важливу роль в багатьох патологічних процесах, які виникають при серцево-судинних захворюваннях [10]. В експерименті на лабораторних тваринах він стимулює гіпертрофію кардіоміоцитів [11], ангиогенез [12]. В літературі зустрічаються суперечливі відомості про вплив ІФР-1 на гемодинаміку: в одних дослідженнях визначено, що підвищення рівня ІФР-1 тягне за собою збільшення фракції викиду як при неушкодженому міокарді, так і після перенесеного інфаркту міокарда [13–15], в інших роботах указано, що спостерігається посилення функції серця і підвищення артеріального тиску при недостатності ІФР-1 у осіб, у яких не було

інфаркту міокарда [16]. Дані про клінічні дослідження вмісту ІФР-1 у сироватці крові поодинокі і суперечливі, роль цього пептиду в організмі хворих як на серцево-судинні захворювання, так і на захворювання гепато-біліарної системи залишається невідомою. Метою роботи було оцінити рівень ІФР-1 у сироватці крові та ехокардіографічні параметри у хворих на хронічні запальні захворювання печінки – ХГ та ЦП.

**Матеріал і методи.** Обстежено 52 хворих на хронічні захворювання печінки і 20 практично здорових осіб. Хворі були поділені на три групи: 1-шу (n=18) склали хворі на ХГ мінімальної активності (ХГМА), 2-гу (n=16) – хворі на ХГ помірної активності (ХГПА), 3-тю (n=18) – хворі на субкомпенсований ЦП. Хронічні захворювання печінки були зумовлені токсичними, алкогольними і невизначеними (криптогенними) факторами. Групи були подібні за статтю, віком і тривалістю захворювання. Діагноз ХГ і ЦП встановлювався на підставі рекомендацій МКБ-Х (1998) та Уніфікованої класифікації захворювань органів травлення НДІ гастроентерології (Дніпропетровськ, 1998). Вміст ІФР-1 у сироватці крові визначали імуноферментним способом за допомогою набору «ACTIVE™ IGF-1 ELISA KIT» (США). Ехокардіографічне дослідження проводили за допомогою апарата «Аloka-SSD-280» за за-

гальноприйнятою методикою. Статистичну обробку отриманих результатів виконано з використанням t-критерію Стьюдента.

**Результати та їх обговорення.** При дослідженні ехокардіографічних показників (таблиця) у хворих на ХГ (загальна група) встановлено достовірне підвищення кінцево-систоличного об'єму (КСО), кінцево-діастолічного об'єму (КДО), ударного об'єму (УО), хвилиного об'єму крові (ХОК), кінцево-діастолічного розміру (КДР), товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) в діастолу, товщини міжшлуночкової перетинки (ТМШП), ММЛШ, ІММЛШ, ВТСЛШ і зменшення фракції викиду (ФВ) та швидкості скорочення циркулярних волокон ( $V_{cf}$ ). Достовірних розбіжностей при порівнянні ідентичних показників у хворих на ХГМА і ХГПА не встановлено.

Під час аналізу ехокардіографічних змін при ХГМА у 43,5 % хворих встановлені ознаки концентричного ремоделювання міокарда ЛШ, а у 56,5 % хворих геометрія міокарда ЛШ відповідає нормальним величинам. Поряд з цим при ХГПА у 57,9 % хворих спостерігались ознаки концентричного ремоделювання міокарда ЛШ, у 31,6 % хворих – ознаки концентричної гіпертрофії міокарда ЛШ і у 10,5 % хворих – ознаки нормальної геометрії міокарда ЛШ.

У хворих на ЦП у порівнянні з хворими на ХГ (загальна група) були достовірні ( $p < 0,05$ )

Основні ехокардіографічні показники у хворих на хронічні гепатити (ХГ) і цирози печінки (ЦП) ( $M \pm m$ )

Показник	Контрольна група (n=20)	ХГМА (n=18)	ХГПА (n=16)	ХГ (загальна група) (n=34)	ЦП (n=18)
ДАД, см	3,26±0,06	3,20±0,08	3,18±0,06	3,19±0,07	3,02±0,04*
ЛП, см	2,76±0,11	2,92±0,08	2,98±0,09	2,95±0,08	3,65±0,10*
КСО, см <sup>3</sup>	44,60±0,25	58,10±1,68*	58,70±1,78*	58,40±0,63*	72,10±0,74*#
КДО, см <sup>3</sup>	121,0±1,12	138,70±2,06*	139,7±2,18*	139,2±1,12*	156,2±1,21*#
УО, см <sup>3</sup>	76,40±1,02	80,60±0,63*	81,00±0,66*	80,80±0,62*	84,10±0,56*#
ХОК, л/мин	5,50±0,08	6,10±0,08*	6,31±0,07*	5,72±0,07*	5,90±0,06*
ФВ, %	63,0±0,78	58,0±0,52*	57,0±0,49*	58,0±0,50*	53,0±0,45*#
$V_{cf}^{-1}$ , см/с	0,90±0,09	0,99±0,06	0,68±0,03*	0,68±0,05*	0,56±0,04*
КДР, см	4,81±0,06	5,15±0,04*	5,24±0,08*	5,19±0,06*	5,44±0,08*
КСР, см	3,35±0,03	3,40±0,03	3,44±0,04	3,42±0,03	3,91±0,05*#
ТЗСЛШ, см	0,98±0,03	1,15±0,03*	1,29±0,04*	1,20±0,03*	1,41±0,05*#
ТМШП, см	0,88±0,03	0,99±0,02*	1,18±0,02*	1,07±0,02*	1,25±0,04*
ММЛШ, г	152,5±1,34	157,40±1,87	175,9±1,68*	166,6±1,27*	238,3±1,86*#
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	82,90±0,68	85,50±1,36	95,60±1,71*	90,50±1,53*	129,8±1,63*#
ВТСЛШ	0,38±0,01	0,44±0,01*	0,49±0,01*	0,46±0,01*	0,51±0,01*#

Примітка.  $p < 0,05$ ; \* достовірно в порівнянні з контролем, # достовірно в порівнянні з показниками у хворих на ХГ (загальна група) та ЦП.

зміни показників КСО, КДО, УО, ФВ, КСР, ТЗСЛШ, ММЛШ, ІММЛШ, ВТСЛШ, що свідчить про прогресуючі порушення структурно-функціонального стану міокарда. Достовірні зміни ММЛШ, ІММЛШ, ВТСЛШ вказують на розвиток ознак концентричної гіпертрофії ЛШ у 47,1 % хворих на ЦП, а у 29,4 % хворих встановлені ознаки ексцентричної гіпертрофії міокарда ЛШ, і у 23,5 % хворих спостерігались ознаки концентричного ремоделювання міокарда ЛШ.

Достовірне збільшення ММЛШ, ІММЛШ, а також ВТСЛШ понад 0,45 може свідчити про розвиток ознак концентричної гіпертрофії міокарда ЛШ. Ці ознаки були достовірними тільки у хворих на ХГПА і в загальній групі хворих на ХГ. У хворих на ХГМА зміни показників ММЛШ та ІММЛШ були не достовірними, а спостерігалась лише тенденція до їх підвищення. Достовірне зниження ФВ і  $V_{cf}$  в загальній групі хворих на ХГ може бути пов'язано з систолічною дисфункцією і помірним зниженням скорочувальної спроможності міокарда. По мірі прогресування активності патологічного процесу в печінці відбувалися зміни структурно-функціонального стану міокарда, що проявлялося збільшенням частоти виявлення прогностично несприятливих типів ремоделювання міокарда – концентричної та ексцентричної гіпертрофії.

Спостерігалось достовірне ( $p < 0,05$ ) зменшення вмісту ІФР-1 у сироватці крові в усіх групах обстежених хворих у порівнянні з контрольною групою:

Група	Вміст у сироватці крові ІФР-1, нг/мл
ХГМА (n=18)	184,70±5,64
ХГУА (n=16)	153,40±5,55
ХГ загальна група (n=34)	169,00±3,09
ЦП (n=18)	84,70±3,54
Контрольна група (n=20)	267,00±10,20

У хворих на субкомпенсований ЦП зміни вмісту ІФР-1 у сироватці крові були достовірними ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з ідентичними показниками у хворих на ХГМА та ХГПА, що вказувало на залежність виявлених порушень від ступеня активності патологічного процесу в печінці. Печінка руйнує гормон росту. Базальна і стимульована секреція гормону росту у хворих на ЦП підвищені і корелюють зі ступенем порушення функції печінки [17]. При ЦП вміст ІФР-1 у сироватці

### Література

1. Стрельцова Г.Л. Изменение функциональных показателей сердечно-сосудистой системы при хронических диффузных заболеваниях печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1988. 25 с.
2. Амосова Е.Н., Лыховский О.И., Сапожников А.Р., Сидорова Л.Л. Состояние внутрисердечной гемодинамики у больных диффузными поражениями печени: Матер. XIV з'їзду терапевтів України. К., 1998: 80–81.

крові знижений [18], що може позначатися на розвитку поліорганных порушень, у тому числі серцевої недостатності. Однією із причин прогресування серцевої недостатності називають дефіцит гормону росту та ІФР-1 [19]. Ушкодження печінки призводить до пригнічення її синтетичної функції, що може пояснювати зниження продукції ІФР-1.

Зменшення вмісту ІФР-1 у сироватці крові у хворих на хронічні захворювання печінки в нашому дослідженні супроводжувалось збільшенням маси міокарда ЛШ і зниженням систолічної функції міокарда. Дані літератури свідчать, що значення ІФР-1 не корелювали зі ступенем біохімічної або гістологічної активності процесу. У хворих на ХГ вірусного походження рівень ІФР-1 був вище, а у випадках ЦП вміст ростового фактора характеризувався більш низькими значеннями у порівнянні зі здоровими особами. При відсутності або мінімальному фіброзі визначались найбільш значні показники ІФР-1, при збільшенні ступеня фіброзу вміст ростового фактора в плазмі прогресивно знижувався, що пояснювалось наростанням печінкової дисфункції [20].

Отже, отримані дані деякою мірою пояснюють механізм ремоделювання міокарда при хронічному гепатиті і цирозі печінки тим, що зниження синтетичної здатності печінки проявляється порушенням продукції гормону росту та ІФР-1 і вносить свій вклад у ремоделювання міокарда і зниження його контрактильної функції.

### Висновки

1. Рівень ІФР-1 в плазмі у хворих на хронічний гепатит і цироз печінки достовірно знижений у порівнянні з контрольною групою.
2. Зниження рівня ІФР-1 у хворих на хронічний гепатит помірної активності і цироз печінки супроводжувалось збільшенням маси міокарда лівого шлуночка та зниженням систолічної функції міокарда. У хворих на хронічний гепатит мінімальної активності зміни показників ММЛШ та ІММЛШ були не достовірними, а спостерігалась лише тенденція до їх підвищення.
3. Прогресування активності патологічного процесу в печінці супроводжувалось зниженням рівня ІФР-1 в плазмі і збільшенням частоти виявлення прогностично несприятливих типів ремоделювання міокарда: концентричної та ексцентричної гіпертрофії.

3. Казюлин А.Р. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у больных с заболеваниями органов пищеварения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2000. 36 с.
4. Шерлок Ш., Дули Д. Заболевания печени и желчных путей. Пер. с англ. М.: Гэотар Москва, 1999: 214–216, 345–346, 415.
5. Ющук Н.Д., Маев И.В., Казюлин А.Н. Сердечно-сосудистая система при хроническом гепатите и циррозе печени. Рос. журн. инфекц. патол. 1997; 4: 88–98.
6. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.S. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 19: 1550–1558.
7. Dignass A.U., Podolsky D.K. Peptide growth factors in inflammatory bowel disease. Cytokines in inflammatory bowel disease. Ed. by C. Fiocchi, R.G. Landers Company, 1996: 137–148.
8. LaBresque D. Liver regeneration: a picture emerges from the puzzle. Am. J. Gastroenterol. 1994; 89: 586.
9. Moller S., Becker U. Insulin-like growth factor-1 and growth hormone in chronic liver disease. Dig. Dis. 1992; 10: 239.
10. Schmid C. Insulin-like growth factors. Cell Biol. Int. 1995; 19: 445–457.
11. Cittadini A., Stromer H., Katz S.E. et al. Differential cardiac effects of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in rat. Circulation 1996; 93: 800–809.
12. Kluge A., Zimmermann R., Munkel B. et al. Insulin-like growth factor-1 is involved in inflammation linked angiogenic processes after microembolisation in porcine heart. Cardiovasc. Res. 1995; 29: 407–415.
13. Cittadini A., Grossman J.D., Napoli R. et al. Growth hormone attenuates early left ventricular remodelling and improves cardiac function in rats with large myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol. 1997; 29: 1109–1116.
14. Ren J., Jefferson L., Sowers J.R., Brown R.A. Influence of Age on Contractile Response to Insulin-like growth factor-1 in Ventricular Myocytes from Spontaneously Hypertensive Rats. Hypertension 1999; 34: 1215–1222.
15. Standley P.R., Zhang F., Zayas R.M. et al. Insulin-like growth factor-1 regulation of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase in rat arterial smooth muscle. Am. J. Physiol. 1997; 273 (1): 113–121.
16. Lembo G., Rockman H.A., Hunter J.J. et al. Elevated blood pressure and enhanced myocardial contractility in mice with severe IGF-1 deficiency. J. Clin. Invest. 1996; 98: 2648–2655.
17. Shankar T.P., Fredi J.L., Himmelstein S. et al. Elevated growth hormone levels and insulin resistance in patients with cirrhosis of the liver. Am. J. Med. Sci. 1996; 291: 248.
18. Donaghy A., Ross R., Gimson A. et al. Growth hormone, insulin-like growth factor, and insulin-like growth factor binding proteins 1 and 3 in chronic liver disease. Hepatology 1995; 21: 680.
19. Нетьяженко В.З., Лапшин О.В. Вплив на процеси ремоделювання міокарда: практичний сенс чи наукова сенсаційність. Клін. фармакол., фізіол., біохімія 1998; 2: 50–65.
20. Ягода А.В., Никитина О.А., Гейвандова Н.И., Яценко И.В. Инсулиноподобный фактор роста-1 при хронических вирусных заболеваниях печени. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. (Матер. XI Рос. гастроэнтерол. недели) 2005; XV, 5: 83.

#### УРОВЕНЬ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА-1 И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

*Л.В. Журавлева*

Оценивались уровень инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в сыворотке крови и эхокардиографические показатели у больных хроническими гепатитами и циррозами печени. Показано, что во всех группах больных уровень ИФР-1 был достоверно ниже в сравнении с контролем и снижался параллельно прогрессированию патологического процесса в печени. Уменьшение содержания ИФР-1 сопровождалось увеличением массы миокарда левого желудочка и ухудшением систолической функции у больных хроническим гепатитом умеренной активности и циррозом печени. У больных хроническим гепатитом минимальной активности изменение показателей массы миокарда левого желудочка и индекса массы миокарда левого желудочка были не достоверными, а наблюдалась лишь тенденция к их повышению.

**Ключевые слова:** инсулиноподобный фактор роста-1, ремоделирование миокарда, хронические гепатиты, циррозы печени.

#### INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 AND REMODELLING OF MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH CHRONIC DISEASES OF LIVER

*L.V. Zhuravlyova*

The plasma level of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and echocardiography parameters in patients with chronic hepatitis and with cirrhosis have been studied. The plasma level of IGF-1 was reduced in all groups of patients as compare to the control. Reduced level of IGF-1 coincides with progressing of pathological process in liver. The decrease of the IGF-1 level was accompanied by the increase of left ventricular myocardium mass and impairment of systolic function in patients with chronic hepatitis with moderate activity and with cirrhosis. The changes of left ventricular myocardium mass and the index of left ventricular myocardium mass in patients with chronic hepatitis with minimum activity were not significantly higher as compared with the control.

**Key words:** insulin-like growth factor-1, remodelling of myocardium, chronic hepatitis, cirrhosis of liver.

Поступила 08.12.05

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ ХЛАМИДИЙНОЙ ПНЕВМОНИИ

*Ж.Д. Семидоцкая, О.С. Бильченко, А.В. Бильченко,  
В.А. Клапоух\*, Н.В. Заозерская\**

*Харьковский государственный медицинский университет  
\*Харьковская областная клиническая больница*

Приведены результаты клинического наблюдения больных хламидийной пневмонией (ХП). Описаны особенности ее клинического течения. Выявлены различные варианты атипичной пневмонии: латентная и с выраженными клиническими проявлениями. Болеют преимущественно лица пожилого возраста, мужчины, довольно часто на фоне ХОЗЛ. ХП могут протекать в сочетании с хроническим воспалением органов мочеполовой системы и хроническим пиелонефритом. При этом у больных обнаруживаются несколько видов хламидий.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, этиология, хламидии.

На протяжении последних лет отмечается неуклонный рост заболеваемости и смертности от пневмоний, при этом увеличилось количество пневмоний с тяжелым течением, с ранними деструктивными процессами в легких и крайне неблагоприятным прогнозом. Сложившуюся ситуацию связывают со многими причинами и, прежде всего, с изменившейся эпидемиологией и этиологией пневмонии.

Произошли существенные изменения в этиологическом спектре внебольничной пневмонии (ВП). Так, на протяжении последних 10 лет удельный вес пневмококка снизился с 80 до 39 %, а в настоящее время у подавляющего количества пациентов колеблется от 11,4 до 13 % [1–3]. В этиологической структуре ВП преобладают гемофильная палочка, хламидии, микоплазма, легионелла [4, 5]. При этом причины ВП не устанавливаются в 26–50 % случаев [1, 6]. Пневмококк вытеснила более агрессивная внутриклеточная инфекция [7, 8]. В настоящее время выделены и описаны неизвестные возбудители. Например, в Таиланде найден новый возбудитель *Barholdaria pseudomollu* [1].

ВП может быть вызвана различными этиологическими агентами, поэтому дифференциальный диагноз ее по этиологическому признаку имеет большое практическое значение, в частности для проведения этиотропной терапии и прогноза. Следует учитывать, что причиной ВП одновременно могут быть несколько возбудителей. Многие авторы выявили сочетание патогенов при ВП. Так, Р.М. Schneeberger et al. [9] отмечают, что 34 % пациентов имели 3 и более патогенов. А. Porath et al. [10] один агент выявили у 42,2 % больных ВП, сочетание агентов – у

38,4 %, а у 19,4 % больных агент не был выявлен. Чаще всего встречается сочетание хламидий и микоплазмы, что обнаружили А. Megias Montijano et al. [11] при обследовании 200 больных ВП, а также авторы [12, 13]. Хламидийная инфекция довольно широко распространена в человеческой популяции, она является причиной более 20 синдромов, в том числе и пневмонии.

В некоторых регионах зарегистрирован очень высокий процент хламидийной пневмонии (ХП) – 36,7 %, в частности в Юго-Восточной Азии [3, 14, 15]. Хламидии как этиологический фактор чаще встречаются при ВП, что подтверждается данными авторов [3]. Они обнаружили хламидии у 36,7 % больных ВП, а микоплазму – у 29,6 %. У больных с госпитальной пневмонией (ГП) хламидии встречались лишь у 16,3 %. Хламидии часто являются сопутствующим патогеном [2, 3] и наиболее часто обнаруживаются при смешанной инфекции.

В клинике ВП, вызванной внутриклеточными возбудителями, много общего, но есть и особенности, которые являются подспорьем для их дифференциальной диагностики и выявления возбудителя для своевременного назначения этиотропной терапии.

Хламидийной пневмонией чаще болеют люди пожилого и старческого возраста. Так, обследовав 229 больных в возрасте от 2 до 95 лет, I. Ito et al. [16] пришли к выводу, что возраст старше 60 лет является достоверным фактором риска хламидийной пневмонии, при этом чаще болеют мужчины.

Есть ряд симптомов, позволяющих до получения результатов серологических реакций проводить предварительную дифференциальную диагностику между ВП, вызванной хламидиями и микоплазмой. Отмечают-

ся продолжительный кашель (52 %), лихорадка (92 %) лейкоцитоз (51 %), инфильтрат двусторонний (62 %).

Легионеллезной пневмонией заболевают чаще лица с сопутствующей патологией и страдающие алкоголизмом. У больных часто бывают головная боль, диарея, гипонатриемия, повышение АСТ [17].

Для диагностики и оценки тяжести ВП, вызванной внутриклеточной инфекцией, важно определять СРБ [18]. Самый высокий уровень СРБ обнаружен при пневмококковой и легионеллезной пневмонии, самый низкий – при хламидийной и пневмонии невыясненной этиологии. J. Almirall et al. [18] считают, что СРБ может являться индикатором тяжелого течения ВП.

A. Nambu et al. [19] в результате трехлетних исследований 87 больных ХП и 144 МП (микоплазменной пневмонией) отметили, что ХП болели пациенты старше 42 лет, у больных МП средний возраст составил 24,4 года. У больных с ХП чаще был и ринит, кашель и афония, МП чаще сопровождалась плевральным выпотом. При компьютерной томографии эти авторы обнаружили инфильтрат в легких у 20 из 24 больных, эмфизема чаще выявлялась у больных с ХП, нежели с МП (пневмококковой пневмонией) и МП [20], возраст у больных колебался от 40 до 50 лет, и чаще возникала на фоне ХОЗЛ; МП чаще возникала у пациентов с сопутствующей патологией. При этих пневмониях наблюдался различный уровень СРБ и АСТ. A. Porath et al. [10], как правило, у пожилых больных ХП обнаруживали низкий уровень СРБ и высокий АСТ. Течение ХП более благоприятно по сравнению с другими видами пневмоний. N. Miyashita et al. [21] при ХП не наблюдали летальных исходов, эти случаи не требовали ИВЛ.

Целью нашей работы явилось изучение особенностей клинического течения хламидийной пневмонии.

**Материал и методы.** На протяжении трех лет в клинике лечилось 486 больных с ВП, из них у 46 диагностирована ХП, что составило 9,5 %. Все больные безуспешно лечились в районных больницах (гентамицином, пенициллином и другими бета-лактамами). Возраст больных колебался от 22 до 72 лет, 52 % составили больные старше 60 лет, средний возраст – (47,3±2,1) года, преобладали мужчины (64 %). У 40 % была констатирована сопутствующая патология: ХОЗЛ, сахарный диабет, алкоголизм, у 32 % процесс был двусторонним. Все больные разделены на две группы: 1-ю группу составили 16 чел. с легким и затяжным течением болезни; 2-ю – 30 чел. с более тяжелым течением.

**Результаты.** У больных 1-й группы до обращения в клинику, как правило, был диагностирован бронхит, трахеит. Заболевание начиналось постепенно, температура не повышалась. Катаральный синдром был скудным и кратковременным (4–5 дней). В последующем сохранялся кашель, который постепенно усиливался и приобретал приступообразный характер. Именно такой кашель – мучительный, непродуктивный, изнуряющий, сопровождающийся покраснением лица, а иногда цианозом – основной диагностический признак ХП. Кашель очень напоминает коклюшный, но в отличие от последнего не дает реприз. Температура тела субфебрильная. Локальные физикальные изменения в легких не были обнаружены. Диагноз ХП был поставлен на основании данных рентгенологического исследования: были обнаружены субсегментарные и сегментарные тени в различных отделах легких.

В клиническом анализе крови СОЭ ускорена, количество лейкоцитов увеличено, лейкоцитарная формула не изменена. У 90 % больных *Chlamydia trachomatis* удалось выявить методом микроскопии окрашенных по Романовскому–Гимзе соскобов из уретры у мужчин и уретроцервикального канала у женщин.

Больные 2-й группы отличались тяжелым течением заболевания: высокая лихорадка, выраженная интоксикация. Данные физикального исследования были скудными. У 50 % больных отмечен двусторонний процесс. У 25 % больных заболевание манифестировалось фарингитом. И лишь через 10–12 дней появлялись лихорадка, интенсивный кашель. У пожилых людей обострялось ХОЗЛ. Течение болезни у 9 больных осложнилось затяжным экссудативным плевритом. В клиническом анализе крови СОЭ значительно увеличена, умеренная гипохромная анемия, лейкоцитарная формула без изменений. У 5 человек из обеих групп отмечена лимфаденопатия шейных и паховых лимфоузлов. Семь женщин страдали хроническими заболеваниями женских половых органов, бесплодием. При рентгенологическом исследовании определялись множественные мелкопятнистые инфильтративные тени до 3 мм в диаметре на фоне вздутия легочной ткани (уплощение диафрагмы, горизонтальное положение ребер, сгущение легочного рисунка в медиальных отделах и обеднение его на периферии).

У 7 больных диагностирован хронический пиелонефрит (в клиническом анализе мочи умеренная протеинурия, лейкоцитурия 25 экз. в поле зрения до 1/2 поля зрения, цилиндрурия). У 3 больных в моче обнаружена протеинурия до 1 г/л, цилиндрурия, гематурия).

У 40 больных был проведен иммуноферментный анализ (ИФА): в 1-й группе – 12, во 2-й – 28 исследований. У 42 % больных 1-й группы был обнаружен положительный и сильноположительный титр антител к IgM, у больных 2-й группы титр антител к IgM был положительным у 36 % и к IgG – у 24 %.

Таким образом, по нашим данным, имеются различные клинические варианты течения ХП: латентная и с выраженными клиническими проявлениями. У больных с легкой формой ХП характерными являются жа-

лобы на интенсивный кашель, отсутствуют локальные изменения при физикальном исследовании легких, при рентгенологическом обследовании органов грудной клетки, как правило, имеется двусторонний процесс в виде мелкоочаговых теней, ускоренная СОЭ, умеренный лейкоцитоз, болят ХП чаще лица старше 40 лет. Более тяжелое течение ХП отмечается у лиц старше 60 лет на фоне ХОЗЛ и сопутствующей патологии. ХП могут протекать в сочетании с хроническим воспалением органов мочеполовой системы и хроническим пиелонефритом.

### Литература

1. Fernandez M., Zagolin M., Ruiz M. et al. Community acquired pneumonia in a hospitalized community: etiological study. Rev. Med. Chil. 2003; May, 131 (5): 498–504.
2. Reechaipichitkul W., Lulitanond V., Tantiwong P. et al. Etiologies and treatment outcomes in patients hospitalized with community-acquired pneumonia (CAP) at Srinagarind Hospital, Khon Kaen, Thailand. Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health 2005; Jan, 36 (1): 156–161.
3. Wattanathum A., Chaoprasong C., Nunthapisud P. et al. Community-acquired pneumonia in southeast Asia: the microbial differences between ambulatory and hospitalized patients. Chest. 2003; May, 123 (5): 1512–19.
4. Jantos C.A., Roggendorf R., Wupperman T.N. et al. Rapid detection of Chlamydia pneumoniae by PCR. J. Clin. Microbiol. 1998; 36: 1890.
5. Verkoujen R.P., Willemse D., Hiep van Casteren S.C. et al. Evaluation of PCR, culture and serology for diagnosis of C. Pneumoniae respiratory infection. J. Clin. Microbiol. 1998; 36: 2301.
6. Falguera M., Sacristan O., Nogues A. et al. Nonsevere community-acquired pneumonia: correlation between cause and severity or comorbidity. Arch. Intern. Med. 2001; Aug 13–27, 161 (15): 1866–872.
7. Эйдельштейн И.А. Фундаментальные изменения в классификации хламидий и родственных им микроорганизмов порядка Chlamydiales. Клини. микробиол. и антимикроб. химиотерапия 1999; 1: 5–11.
8. Dean D., Ferrero D., McCarthy M. Comparison of performance and cost-effectiveness of direct fluorescent-antibody, Ligase chain reaction and PCR assay for verification of chlamydial enzyme immunoassay results for a population with a low to moderate prevalence of Chlamydia trachomatis infection. J. Clin. Microbiol. 1998; 36: 94.
9. Schneeberger P.M., Dorigo-Zetsma J.W., Van der Zee A. et al. Diagnosis of atypical pathogens in patients hospitalized with community-acquired respiratory infection. Scand. J. Infect. Dis. 2004; 36 (4): 269–273.
10. Porath A., Schlaeffer F., Lieberman D. The epidemiology of community-acquired pneumonia among hospitalized adults. J. Infect. 1997 Jan; 34 (1): 41–48.
11. Megias Montijano A., Gomez Campdera J.A., Navarro Gomez M.L. et al. Coinfection with chlamydia and mycoplasma. Incidence in our environment. An. Esp. Pediatr. 2002; Aug, 57 (2): 110–115.
12. Puljiz I., Kuzman I., Dakovic-Rode O. et al. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae pneumonia: comparison of clinical, epidemiological characteristics and laboratory profiles. Epidemiol. Infect. 2005; Nov, 29: 1–8.
13. Okada F., Ando Y., Wakisaka M. et al. Chlamydia pneumoniae pneumonia and Mycoplasma pneumoniae pneumonia: comparison of clinical findings and CT findings. J. Comput. Assist. Tomogr. 2005; Sep–Oct, 29 (5): 626–632.
14. Socan M., Kosmelj K., Marinic-Fiser N., Vidmar L. A prediction model for community-acquired Chlamydia pneumoniae pneumonia in hospitalized patients. Infection 2004; Aug, 32 (4): 204–209.
15. Wu J.S., Lin J.C., Chang F.Y. Chlamydia pneumoniae infection in community-acquired pneumonia in Taiwan. J. Microbiol. Immunol. Infect. 2000; Mar, 33 (1): 34–38.
16. Ito I., Ishida T., Hashimoto T. et al. Clinical comparison of Chlamydia pneumoniae pneumonia, ornithosis, and Mycoplasma pneumoniae pneumonia. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2001; Mar, 39 (3): 172–177.
17. Sopena N., Pedro-Botet M.L., Sabria M. et al. Comparative study of community-acquired pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae, Legionella pneumophila or Chlamydia pneumoniae. Scand. J. Infect. Dis. 2004; 36 (5): 330–334.
18. Almirall J., Bolibar I., Toran P. et al. Community-Acquired Pneumonia Maresme Study Group. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. Chest. 2004; Apr, 125 (4): 1335–42. Chest. 2004; Apr, 125 (4): 1192–95.
19. Nambu A., Saito A., Araki T. et al. Chlamydia Pneumoniae: Comparison with Findings of Mycoplasma Pneumoniae and Streptococcus Pneumoniae at Thin-Section CT. Radiology 2005; Nov, 22.
20. Baer G., Engelcke G., Abele-Horn M. et al. Role of Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae as causative agents of community-acquired pneumonia in hospitalised children and adolescents. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2003; Dec, 22 (12): 742–5. Epub 2003; Nov, 11.
21. Miyashita N., Fukano H., Okimoto N. et al. Clinical presentation of community-acquired Chlamydia pneumoniae pneumonia in adults. Chest. 2002; Jun, 121 (6): 1776–81.

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ ХЛАМІДІЙНОЇ ПНЕВМОНІЇ**

*Ж.Д. Семидоцька, О.С. Більченко, А.В. Більченко, В.А. Клапоух, Н.В. Заозерська*

Наведені результати клінічного спостереження за хворими на хламідійну пневмонію (ХП). Описані особливості її клінічного перебігу. Виявлені різні варіанти атипової пневмонії: латентна і з вираженими клінічними проявами. Хворіють особи літнього віку, переважно чоловіки, досить часто на фоні ХГЗЛ. ХП можуть протікати у поєднанні з хронічним запаленням органів сечостатевої системи і хронічним пієлонефритом. При цьому у хворих виявляються декілька видів хламідій.

*Ключові слова:* позалікарняна пневмонія, етіологія, хламідії.

**PECULIARITIES OF CHLAMIDIAN PNEUMONIA COURSE**

*Zh.D. Semidotskaya, O.S. Bilchenko, A.V. Bilchenko, V.A. Klapouch, N.V. Zaozerskaya*

The results of clinical examination of patients with chlamidian pneumonia (CP). The features of its clinical course are described. The different variants of atypical pneumonia are exposed: latent and with expressed clinic. The elderly persons, men, are mainly ill, pretty often on background of COPD. CP can be in combination with chronic inflammation of the urinary system organs and chronic pyelonephritis. Thus at patients a few types of chlamydia are revealed.

*Key words:* out-patient department pneumonia, etiology, chlamydia.

*Поступила 05.01.06*

## НИЗКОИНТЕНСИВНОЕ ЛАЗЕРНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ И ПЕРЕКИСНЫЙ ГОМЕОСТАЗ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА

*В.В. Мясоедов, М.К. Адейшвили-Сыромятникова*

*Харьковский государственный медицинский университет*

При первичном обследовании в крови пациентов с язвенной болезнью желудка выявлена высокая исходная интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которая сочеталась с угнетением антиоксидантной (АО) защиты, в частности, со снижением активности АО-ферментов – каталазы и супероксиддисмутазы. Включение в курс противовоспалительного лечения низкоинтенсивного гелий-неонового лазера способствовало быстрому и полному восстановлению активности АО-ферментов, что обеспечивало нормализацию состояния ПОЛ и ускоряло заживление язвенного дефекта.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь желудка, лазерное излучение, перекисное окисление липидов, антиоксидантные ферменты.

В настоящее время на вооружении медиков имеется целый арсенал лекарственных средств и немедикаментозных способов лечения язвенной болезни (ЯБ) гастродуоденальной зоны. В случае малой эффективности лекарственной терапии целесообразно использовать другие способы лечения, в частности низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ), которое даже при воздействии на строго ограниченную область оказывает позитивный общеорганизменный эффект [1, 2].

В основе снижения резистентности слизистой оболочки гастродуоденальной зоны при ЯБ лежит повышение проницаемости мембран клеток, а также развитие гипоксии и нарушение микроциркуляции, что в определенной степени зависит от интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и полноценного функционирования защитных физиологических антиоксидантных (АО) систем [3].

Большинство современных исследований убедительно доказывают, что ключевым механизмом биологического эффекта лазерного излучения, которое реализуется на молекулярном и клеточном уровне, является усиление АО-потенциала клеток, в результате чего происходит снижение интенсивности липопероксидации, что влечет за собой улучшение метаболических процессов в организме [4]. Учитывая важную роль параметров ПОЛ и АО-систем как критериев эффективности проводимого лечения, мы исследовали влияние НИЛИ на динамику перекисных процессов и активность ферментного звена АО-защиты в ходе лечения ЯБ желудка.

**Материал и методы.** Обследовано 49 больных обоего пола с ЯБ желудка в возрас-

те 38–65 лет. По данным инструментального обследования, язвы локализовались в области тела желудка; диаметр дефекта в слизистой колебался от 0,5 до 1,0 см, глубина зоны деструкции – 0,2–0,5 см. Двадцать три больных, составившие основную группу, на фоне базисного медикаментозного лечения получали сеансы лазеротерапии гелий-неоновым лазером ЛГ-75, работающим в непрерывном режиме при длине волны 632,8 нм и мощности 10–15 мВт/см<sup>2</sup>, время экспозиции – 20 мин. Сеансы чрескожной (местной) лазеротерапии на зону проекции язвы проводились ежедневно в течение 12–15 дней. В контрольную группу вошли 26 больных, получавших только традиционное лечение с использованием жидких антацидов и блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина.

У всех больных в ходе лечения в плазме и эритроцитах крови определяли содержание продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов (ДК) [5] и малонового диальдегида (МДА) [6]. В эритроцитах определяли активность АО-ферментов – каталазы [7] и супероксиддисмутазы (СОД) [8]. Определение показателей проводили перед началом комплексного лечения (исходный уровень), а также на 10-е (середина лечения) и 20-е сутки лечебного курса (после завершения сеансов лазеротерапии).

Статистический анализ результатов исследования проводили общепринятыми методами, степень достоверности различий оценивали по t-критерию Стьюдента [9].

**Результаты и их обсуждение.** Перед началом лечения у всех обследованных пациентов с ЯБ желудка отмечено существенное усиление интенсивности процессов ПОЛ, о чем свидетельствовали повышенные в 1,3–

1,6 раза по сравнению с нормой уровни ДК и МДА как в плазме крови, так и в эритроцитах ( $p < 0,02$ ), табл. 1. Активность каталазы и СОД на этом этапе была достоверно ниже нормы (на 36 и 23 % соответственно).

защитных АО-систем, картина изменений исследуемых показателей была совсем иной. В середине курса проводимого лечения с использованием гелий-неонового лазера (10-е сутки) уровень ДК и МДА повышался как в

Таблица 1. Динамика показателей ПОЛ и активности антиоксидантных ферментов у пациентов с ЯБ желудка, получавших только медикаментозное лечение ( $n=26$ )

Показатель	Норма	Исходный уровень	10-е сутки	20-е сутки
ДК плазмы, мкмоль/мл	2,55±0,15	3,87±0,21*	3,41±0,32*	3,04±0,18*
ДК эритроцитов, мкмоль/мл	3,91±0,34	5,89±0,37*	4,95±0,34*	4,48±0,27
МДА плазмы, нмоль/мл	4,61±0,27	5,63±0,42*	5,38±0,39	5,21±0,34
МДА эритроцитов, нмоль/мл	10,08±0,76	12,27±0,92*	11,68±0,74	10,75±0,84
Активность каталазы, у.е.	3,66±0,24	2,43±0,17*	2,55±0,21*	2,84±0,22
Активность СОД, у.е.	4,45±0,17	3,27±0,31*	3,43±0,26*	3,78±0,24

\* Достоверно относительно уровня нормы.

Проведение традиционного медикаментозного лечения способствовало постепенно ослаблению процессов липопероксидации (табл. 1), на что указывало снижение уровней перекисных продуктов на 10-е и 20-е сутки исследования. Однако даже после завершения базисной терапии (через 20 суток после начала лечения) показатели накопления продуктов ПОЛ оставались выше значений нормы. Состоянию перекисных процессов соответствовала и динамика активности АО-ферментов. В ходе проведения медикаментозного лечения активность каталазы и СОД повышалась, но полностью не восстанавливалась даже к концу наблюдений (20-е сутки).

Иная картина динамики исследуемых показателей наблюдалась в группе пациентов с ЯБ, которые на фоне базисного лечения получали сеансы лазеротерапии (табл. 2). Несмотря на то, что в этой группе больных, как и в контрольной, исходные данные свидетельствовали об активации перекисных процессов на фоне снижения противодействия

плазме, так и в эритроцитах по сравнению с исходными показателями. В этот же период у больных этой группы отмечалось компенсаторное усиление АО-потенциала организма, что выражалось в повышении в эритроцитах активности АО-ферментов, которая была достоверно выше, чем в контрольной группе. После завершения лечебного курса с использованием лазеротерапии интенсивность липопероксидации в крови больных существенно снижалась и уровни ДК и МДА соответствовали значениям нормы. Активность ключевых АО-ферментов – каталазы и СОД – полностью восстанавливалась до уровня нормы и была достоверно выше, чем у больных контрольной группы.

Анализ полученных данных показал, что у всех больных с ЯБ желудка перед началом лечения отмечалась существенная разбалансировка перекисного гомеостаза, которая выражалась в достоверном по сравнению с нормой повышении содержания ДК и МДА в плазме крови и эритроцитах и существенном

Таблица 2. Динамика показателей ПОЛ и активности антиоксидантных ферментов у пациентов с ЯБ желудка, получавших на фоне медикаментозного лечения сеансы лазеротерапии ( $n=23$ )

Показатель	Норма	Исходный уровень	10-е сутки	20-е сутки
ДК плазмы, мкмоль/мл	2,55±0,15	3,75±0,26*	4,12±0,32*	2,36±0,18 <sup>#</sup>
ДК эритроцитов, мкмоль/мл	3,91±0,34	5,68±0,33*	5,78±0,41*	3,47±0,26 <sup>#</sup>
МДА плазмы, нмоль/мл	4,61±0,27	5,82±0,38*	5,66±0,29*	4,68±0,32
МДА эритроцитов, нмоль/мл	10,08±0,76	12,56±1,12*	11,92±0,76*	9,81±0,67
Активность каталазы, у.е.	3,66±0,24	2,39±0,14*	3,49±0,36 <sup>#</sup>	3,87±0,22 <sup>#</sup>
Активность СОД, у.е.	4,45±0,17	3,22±0,25*	4,18±0,28 <sup>#</sup>	4,64±0,32 <sup>#</sup>

\* Достоверно относительно уровня нормы; <sup>#</sup> достоверно относительно контрольной группы.

снижении активности ферментного звена АО-защиты. Повышение интенсивности ПОЛ было, скорее всего, обусловлено самим развитием ЯБ и указывало на присутствие в организме очага воспаления. Снижение активности каталазы и СОД свидетельствовало об усиленном использовании АО-защиты у больных ЯБ. Чрезмерное расходование тканевых антиоксидантов на обуздание реакций перекисидации, которые активировались воспалительным процессом, приводило к истощению эндогенных фондов антиоксидантов, которые не успевали восполняться путем биохимического синтеза. В такой ситуации возникает необходимость стимуляции восстановления АО-потенциала организма.

Традиционная базисная медикаментозная терапия, которая проводилась у больных контрольной группы, хотя и вносила определенный вклад в снижение интенсивности ПОЛ, не обеспечивала полного восстановления активности АО-ферментов и приводила только к частичной нормализации липоперекисидации.

Несмотря на высокий исходный уровень ПОЛ, применение НИЛИ у больных ЯБ желудка на фоне общепринятого медикаментозного лечения давало значительный позитивный эффект. Отмеченное в наших исследованиях повышение интенсивности ПОЛ на 10-е сутки, по-видимому, было обусловлено тем, что под влиянием поглощенной энергии НИЛИ в клетке осуществляется фотоиндукция активных форм кислорода, которые путем стимуляции свободнорадикального окисления на начальном этапе воздействия повышают интенсивность ПОЛ. Такое восприятие энергии НИЛИ вызывает, прежде всего, феномен трансформации мембранных структур, что обуславливает изменение агрегатного состояния мембранных белков, в том числе и мембрановстроенных ферментов. Пространственная перестройка мембран приводит к изменению ее регуляторных функций и к стимуляции многих метаболических процессов [10].

Специфическими акцепторами НИЛИ являются и АО-ферменты, содержащие металлы, в том числе каталаза и СОД. Лазерное излучение способно вызывать прямую активацию работы этих ферментов вследствие стимуляции их активных центров [4]. В нашем наблюдении, в отличие от контрольной группы, где в процессе проводимого противоязвенного лечения отмечалось постепенное снижение интенсивности ПОЛ без существенных изменений активности исследуемых ферментов, применение лазеротерапии уже с первых сеансов вызывало существенную активацию работы ферментного звена

АО-защиты. Уже на 10-е сутки после начала общего лечения активность каталазы и СОД в эритроцитах больных основной группы была достоверно выше, чем в контроле. Обусловленное действием энергии НИЛИ повышение активности АО-ферментов явилось пусковым механизмом реализации биологического ответа организма, который выразился в полной нормализации перекисных процессов в крови больных к 20-м суткам наблюдения. Следует также отметить, что наблюдаемая нами положительная динамика перекисных процессов и восстановление АО-потенциала у больных основной группы коррелировали с улучшением клинической картины заболевания, более быстрым, чем в контрольной группе, снятием болевого синдрома и достижением стадии ремиссии.

Таким образом, можно заключить, что в результате оптимизации пусковых звеньев метаболизма, в частности восстановления прооксидантно-антиоксидантного баланса, повышалась функциональная адаптивность на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях, что обеспечивало общеорганизменный эффект воздействия НИЛИ в целом. Увеличение числа активно функционирующих структур усиливало регенерацию тканей и способствовало более быстрому заживлению язвенного дефекта, а также реализации выраженного противовоспалительного, обезболивающего, спазмолитического и противоотечного эффектов НИЛИ. У пациентов с ЯБ, получавших сеансы лазеротерапии, к 20-м суткам язвы зарубцовывались у 86 %, тогда как в контрольной группе в этот период полное рубцевание отмечалось только в 40 % случаев. Другие сопутствующие ЯБ симптомы – тошнота, болезненность, диспепсия – исчезали уже через 3–5 сеансов лазеротерапии.

Все изложенное позволяет рекомендовать включение использования лазерного воздействия в комплекс лечебных мероприятий при ЯБ желудка для нормализации перекисного гомеостаза и улучшения клинической картины течения заболевания в целом.

#### Выводы

1. Применение низкоинтенсивного гелий-неонового лазерного излучения в комплексной терапии язвенной болезни желудка способствовало восстановлению антиоксидантного потенциала организма уже в середине курса, на что указывало повышение активности антиоксидантных ферментов – каталазы и супероксиддисмутазы – в эритроцитах больных основной группы до уровня нормы.

2. Раннее восстановление антиоксидантного потенциала под воздействием лазерного излучения обеспечивало к 20-м суткам на-

блюдення повною нормалізацією інтенсивності процесів ПОЛ і зниження рівней продуктів липопероксидації – ДК і МДА – як в плазмі крові, так і в еритроцитах до інтактних значень.

3. Местное чрескожное воздействие низкоинтенсивного гелий-неонового лазерного

излучения в непрерывном режиме при язвенной болезни желудка оказывало положительное общеорганизменное действие, что проявлялось в улучшении картины течения заболевания и ускорении заживления язвенного дефекта по сравнению с контрольной группой.

### Литература

1. *Галенко З.М.* Поширеність та захворюваність хворобами травлення в Україні. I Укр. конгрес гастроентерологів. Дніпропетровськ, 1995: 6–7.
2. *Новицкий В.А., Смолянинов А.Б., Сайденкова М.С.* Лазеротерапия в комплексном лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. *Клин. медицина* 1998; 11: 42–46.
3. *Дегтярева И.И., Томев Э.Ц., Литинская Э.В.* Уровень перекисного окисления липидов и концентрация витамина Е при лечении больных язвенной болезнью. *Клин. медицина* 1997; 7: 38–42.
4. *Коновалов Е.П., Радионов Б.В., Кавкало Д.Н.* Влияние гелий-неонового лазерного излучения на активность ферментов. *Врач. дело* 1991; 11: 42–47.
5. *Скорняков В.И., Кожемякин Л.А., Смирнов В.В.* Продукты перекисного окисления липидов. *Лаб. дело* 1988; 8: 14–16.
6. Малоновый диальдегид. *Медицинские лабораторные технологии: Справочник.* Под ред. А.И. Карпищенко. СПб.: Интермедика, 1999: 100–101.
7. *Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух И.М.* Перекисное окисление и радиация. К.: Наук. думка, 1991: 89–102.
8. *Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В.* Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы. *Вопр. мед. химии* 1990; 2: 88–91.
9. *Бикел П., Доксум К.* Математическая статистика. М.: Статистика, 1983; 1. 280 с.
10. *Крейман М.З., Удалий И.Ф.* Низкоэнергетическая лазерная терапия. Томск, 1992. 110 с.

### НИЗЬКОІНТЕНСИВНЕ ЛАЗЕРНЕ ВИПРОМІНЕННЯ ТА ПЕРЕКИСНИЙ ГОМЕОСТАЗ ПРИ ЛІКУВАННІ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА

*В.В. Мясоедов, М.К. Адейшвілі-Сиромятникова*

При первинному обстеженні в крові пацієнтів з виразковою хворобою шлунка визначена висока вихідна інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), яка сполучалася з пригніченням антиоксидантного (АО) захисту, зокрема, із зниженням активності АО-ферментів – каталази та супероксиддисмутазі. Включення до курсу противиразкового лікування низькоінтенсивного гелій-неонового лазера сприяло швидкому і повному відновленню активності АО-ферментів, що забезпечувало нормалізацію стану ПОЛ і прискорювало заживлення виразкового дефекту.

**Ключові слова:** виразкова хвороба шлунка, лазерне випромінення, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантні ферменти.

### LOW INTENSIVE LASER RADIATION AND PEROXIDATION HOMEOSTAS IN GASTRIC ULCER DISEASE TREATMENT

*V.V. Myasoedov, M.K. Adeyshvili-Syromyatnikova*

Initial high intensity of the lipid peroxidation (LP) was revealed in blood of patients with gastric ulcer disease, it combined with antioxidant (AO) defense oppression, in particular, with decrease of AO enzymes activity in erythrocytes – catalase and superoxididismutase. Inclusion of the lasertherapy in antiulcer treatment promoted the quick and complete renewal of the AO enzymes activity that secured to PL state normalization and accelerated of ulcer defect healing.

**Key words:** gastric ulcer disease, lasertherapy, lipid peroxidation, antioxidant enzymes.

*Поступила 21.11.05*

## ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ И ПИЩЕВОДЕ БЭРРЕТА

*О.И. Шушляпин, А.Н. Бойко, Л.Г. Кононенко,  
Л.Л. Мищенко, М.А. Тучинская*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Проанализировано клиническое состояние больных с хроническим гастродуоденитом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Рассмотрена проблема возникновения у больных синдрома Бэррета, развившегося на фоне гастроэзофагальной рефлюксной болезни. Показано, что раннее распознавание, проведение дифференциальной диагностики и своевременные профилактические мероприятия способствуют предотвращению нежелательных осложнений у этих больных, в частности развития аденокарциномы пищевода.

**Ключевые слова:** синдром Бэррета, аденокарцинома пищевода, гастроэзофагальный рефлюкс.

Пищевод Бэррета (ПБ) имеет большое клиническое значение в патологии желудочно-кишечного тракта и тесно связан с двумя заболеваниями: 1) желудочно-пищеводным рефлюксом; 2) аденокарциномой пищевода и пищеводно-желудочного перехода. Знание данного заболевания необходимо для правильной и своевременной диагностики и профилактики аденокарциномы.

В настоящее время многие зарубежные авторы указывают на значительное увеличение частоты аденокарцином, которая составляет 50 % всех злокачественных заболеваний пищевода. Большинство случаев аденокарцином развивается на фоне ПБ [1–3].

ПБ – это одно из осложнений длительно существующей гастроэзофагальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) с метаплазией многослойного плоского неороговевающего эпителия пищевода цилиндрическим эпителием, характеризуется следующими симптомами: изжогой, отрыжкой, болью за грудиной и эпигастриальной областями, которые могут наблюдаться у взрослого населения в виде еженедельных приступов у 20 % и ежедневных приступов у 7 % больных [3]. Патогенез ПБ обусловлен следующими факторами:

- снижением функции нижнего пищеводного сфинктера вследствие увеличения приступов ГЭРБ, расслабления или деструктуризации его, что имеет место при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы;
- снижением клиренса пищевода (химического и объемного);
- увеличением повреждающих свойств рефлюктата (соляной кислоты и жирных кислот);

- неспособностью слизистой оболочки пищевода противостоять повреждающим факторам;

- нарушением опорожнения желудка;
- повышением внутрибрюшного давления.

Причиной возникновения ПБ является длительный контакт соляной кислоты со слизистой оболочкой пищевода, в результате чего происходит ее изъязвление и развитие воспаления с увеличением количества стволовых клеток. В условиях низкого pH, сопровождающего рефлюкс, цилиндрический эпителий, как механизм защиты от соляной кислоты, выявляется в биоптатах грудного отдела пищевода в виде тонкокишечного цилиндрического эпителия, что является основным для постановки диагноза ПБ. Название данного заболевания дано в честь английского ученого Нормана Бэррета, который впервые описал его в своей работе в 1950 году.

Болезнь Бэррета называют болезнью европейцев и белых американцев, распространенной в Европе и США. Высказывается предположение, что рост ПБ и аденокарциномы на Западе связан с подавлением активности у человека *Helicobacter pylori* и с определенным образом жизни. У родственников больных ПБ выявляется в 2–3 раза чаще, чем в общей популяции. Частота этого заболевания среди 40-летних мужчин в 2 раза превышает частоту заболевания среди женщин, но диагностируется у больных лишь после 60 лет. При клинических исследованиях выявляется 50 случаев, а при аутопсии – 400 случаев на 100 тыс. населения. Риск развития аденокарциномы составляет

6 % ежегодно при дисплазии высокой степени выраженности.

У 5 % пациентов с еженедельными приступами ГЭРБ выявляется ПБ. Большинство случаев ПБ остаются нераспознанными, так как 30 % больных с этим заболеванием не испытывают изжогу и не имеют других проявлений ГЭРБ [4].

В данной работе освещены различные стороны осложнения длительно существующей ГЭРБ–ПБ у ряда больных.

**Материал и методы.** В течение последних 5 лет в 27-й ГКБ (г. Харьков) изучали осложнения длительно существующей ГЭРБ у 45 больных с хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. У трех из них зарегистрирована метаплазия многослойного плоского неороговевающего эпителия пищевода цилиндрическим эпителием.

Диагностика ПБ осуществлялась на основе рентгенологических исследований и фиброгастроэзофагоскопии. При гистологическом исследовании биоптат брался с четырех участков метаплазированной слизистой оболочки. Стандартное иммунологическое исследование проведено в Харьковском иммунологическом центре.

**Результаты.** При эндоскопическом исследовании ПБ выглядел, как ярко розовые «языки пламени» слизистой оболочки, идущие вверх по грудному отделу пищевода; отмечено наличие нечеткой манжетки, образуемой мальпигиевыми островками, или образование циркулярной манжетки со смещением Z-линии. В биоптатах грудного отдела пищевода выявлена трансформация патологического процесса в виде тонкокишечного цилиндрического эпителия, что является основным фактором для постановки диагноза ПБ.

Морфологическое исследование ПБ показало, что метапластические изменения эпителия занимают в среднем 5,5 см от желудочно-пищеводного перехода с шириной менее 3 см и продолжительностью более 5 см.

У одного больного ПБ (мужчины) выявлена грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. У двух больных (женщин) ПБ был осложненным: у одной больной, у которой отмечена дисплазия высокой степени выраженности, диагностирована аденокарцинома, больная длительное время принимала бесконтрольно амоксициллин + трихопол + де-нол, что, по-видимому, обусловило подавление активности *Helicobacter pylori* при лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки; у второй больной наблюдался хронический гастродуоденит. Развитие ПБ у этих женщин было связано с определенным образом жизни и избыточным питанием. В

патогенезе у трех больных ПБ были выявлены: снижение функции нижнего пищеводного сфинктера, расслабление или деструктуризация его вследствие еженедельного увеличения приступов ГЭРБ; имело место увеличение повреждающих свойств рефлюктата (соляной кислоты и жирных кислот), а также нарушение опорожнения желудка.

Изучение иммунного статуса у всех трех больных с ПБ показало достоверную супрессию всех субпопуляций Т- и В-лимфоцитов.

У всех трех больных с ПБ отмечались еженедельные приступы ГЭРБ с изжогой и другими ее проявлениями, связанными с воздействием алкоголя, с курением; у одной женщины масса тела была избыточной. Клинические проявления характеризовались загрудинной болью, иррадиирующей в шею, дисфагией, изжогой и рвотой. Длительность приступов ГЭРБ у всех трех больных была более 5 лет. У первой больной аденокарцинома пищевода развивалась на фоне ПБ, который был обнаружен незадолго до установления диагноза аденокарциномы.

В качестве примера приведем данные одного из наших наблюдений. В терапевтическом отделении 27-й ГКБ находился больной Н., 63 лет, с подозрением на синдром Бэррета, у которого был выражен большой заброс на высоте приступа болезни рефлюктанта соляной кислоты и желчных кислот, сопровождавшийся тяжелыми загрудинными пекущими болями. Гистоморфологическое исследование подтвердило дисплазию эпителия слизистой нижней трети пищевода. Был поставлен диагноз ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом 3–4-й степени. Назначением поддерживающей терапии омепразолом по 40 мг в сутки с перерывами в течение 6–12 мес в комбинации с перманентной терапией маалоксом по 0,01 мг 3 раза в день на протяжении первых 6 мес лечения, а также при постоянном диспансерном наблюдении у гастроэнтеролога и контролем – проведением гастроэзофагоскопии 1 раз в 6 мес с повторной биопсией участка слизистой грудного отдела пищевода (для исключения ПБ короткой продолжительности) удалось предотвратить его трансформацию в аденокарциному пищевода.

**Обсуждение результатов.** Дифференциальная диагностика основана на том, что при заболевании пищевода наиболее часто возникают такие субъективные симптомы, как изжога, дисфагия и ретростеральная боль. Если боли оказываются единственным симптомом, то диагностика проблематична, поскольку боли в грудной клетке могут возникать при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, средостения, органов дыхания, пищеварения, ребер, грудины и др.

Поэтому очень важно знать особенности пищеводных болей, механизм их возникновения и уметь дифференцировать их с болями другого происхождения.

Основную роль в возникновении болей играют нарушения моторики пищевода. Дискинезии пищевода, в частности диффузный спазм, пищевод «щелкунчика» (хаотические сокращения нижней трети пищевода) и гипертензия нижнего пищеводного сфинктера могут сопровождаться выраженными спастическими болями. Подобный спастический болевой синдром наблюдается при ахалазии кардии, когда возникает препятствие в виде нераскрывающегося кардиального сфинктера на пути продвижения пищеводного комка, сопровождаясь усиленными болезненными сокращениями пищевода. Спастические боли при дискинезиях пищевода носят приступообразный давящий, раздражающий характер, локализуясь за грудной, иногда иррадируя в шею, челюсть, спину, руки, сопровождаясь вегетативными пароксизмами (ощущением жара, потливостью, дрожью в теле); эти боли проявляются без четкой связи с приемом пищи, могут возникать после еды, ночью в покое и при волнениях днем. Купируются они глотком воды, прокинетиками, анальгетиками или нитроглицерином.

Второй фактор механизма возникновения болей в пищеводе – гастроэзофагальный рефлюкс, при котором отмечается пептидная агрессия желудочного сока и дуоденального содержимого (при наличии дуоденогастрального рефлюкса) при одновременном растяжении стенок пищевода, что приводит к гипермоторной дискинезии пищевода и появлению загрудинной боли. Клинические проявления пищеводной боли при гастроэзофагальной болезни – непреступообразные, усиливающиеся в горизонтальном положении и при наклоне туловища вперед, купируемые переменной положения тела и приемом антацидов [5].

Третьим фактором возникновения болей при заболеваниях пищевода являются эзофагиты различной этиологии – пептические, застойные (при нарушении трансэзофагального пассажа при структурах, опухолях пищевода, ахалазии кардии), герпетические. Клиническая картина характеризуется одинофагией (болью, возникающей только при глотании), усиливающейся при приеме кислой, очень горячей или очень холодной пищи. Пищеводные боли могут быть постоянными, тупыми и жгучими при пептических, герпетических и кандидозных эзофагитах, при язве и стриктурах пищевода, дивертикулите, длительном застое в пищеводе, нарушении трансэзофагального пассажа у больных с опухоля-

ми пищевода и ахалазии кардии. Своеобразная загрудинная боль, сочетающаяся с чувством распирания в эпигастрии и нехваткой воздуха, наблюдается при аэрофагии, которая обычно проходит после отрыжки.

При ГЭРБ характер болей можно уточнить пробами с антисекреторными препаратами путем назначения пробы с омепразолом и его дачей утром и вечером по 40 мг в течение 7 дней. Проба положительна при купировании болей у больных с ГЭРБ и отрицательная при других заболеваниях пищевода.

Боли при болезни пищевода дифференцируют с болями у больных инфарктом миокарда, расслаивающейся аневризмой аорты, тромбоэмболией легочной артерии, при спонтанном пневмотораксе, ущемлении диафрагмальной грыжи, перфорации пищевода и других патологиях, требующих неотложных мероприятий. Дифференциация пищеводных болей с первичными и вторичными кардиалгиями и с грудной жабой бывает зачастую затруднена при сочетании ГЭРБ и ИБС. Их сходство заключается в локализации и иррадиации боли, в характере боли и ее продолжительности [1, 2]. Различие боли при ГЭРБ, эзофагоспазме и ИБС следует искать прежде всего в факторах, вызывающих и облегчающих боль. При патологии пищевода они зависят не только от объема съеденной пищи, но и ее характера (острая, очень холодная, горячая). Пищеводные боли могут продолжаться дольше, чем при стенокардии, купироваться переменной положения тела, глотком воды или антацидами. При стенокардии в результате висцеро-висцеральных рефлексов могут наблюдаться отрыжка и тошнота, как при пищеводных болях, но при первой отмечаются такие проявления, как страх смерти, одышка, что нехарактерно для пищеводных болей. Если клинически характер болей трудно различить, следует исключить ИБС на основании учета факторов риска ИБС, при проведении велоэргометрии и суточного мониторирования ЭКГ и УЗИ сердца, а при неинформативности этих методов провести коронароангиографию. Только после исключения ИБС можно проводить исследование болезней пищевода, которые по времени характеризуются ангиоподобными болями и обострением ГЭРБ или нарушением моторики пищевода [3, 4].

Терапевтическое лечение ПБ сводится к тому, что при необнаружении дисплазии эпителия рекомендуется динамическое наблюдение ежегодно с эндоскопическим контролем; в случае обнаружения дисплазии эпителия низкой степени выраженности необходимо назначение ингибиторов протонной помпы – метопрозола на 8–12 нед в дозе 40 мг в сутки

или ранитидина 600 мг в сутки в сочетании с пятью курсами лазеротерапии. Отмечен положительный клинический эффект у 77 % больных после антирефлюксной терапии с заживлением язв размерами до 1,5 см.

Профилактика ПБ сводится к тому, что, помимо активного диспансерного наблюдения, нужно соблюдать рекомендации при лечении ГЭРБ. Увеличение антирефлюксного барьера может быть достигнуто в следующих случаях: при поднимании головного конца кровати на 5–10 см; при исключении курения (никотин), кофе (производные ксантина), соблюдении диеты с исключением шоколада, жиров, горячего питья, прямых раздражений слизистой оболочки пищевода, стимулировании желудочной секреции; при регулярном применении небольших порций пищи и прекращении приема пищи за 3 ч до сна; при применении антацидов, а также лекарств, повышающих тонус нижнего сфинктера пищевода (церукал, реглан, метаклопрамид); периферических антагонистов дофамина, устраняющих желудочно-пищевую рефлюкс и улучшающих моторику верхнего отдела пищеварительного канала (поскольку указанные препараты неселективные и проникают через энцефалогематологический барьер, то они проявляются побочными действиями, как нейроэндокринные нарушения,

головные боли, импотенция, гинекомастия, а потому предпочтение следует отдавать селективному домперидону Motilium 0,01 г); при применении блокаторов протонной помпы (омепразола). Исключаются средства, понижающие тонус нижнего сфинктера пищевода, такие как антихолинергические средства, В-адренергические блокаторы медленных кальциевых каналов, нитраты. При обострении ГЭРБ больной должен придерживаться схемы дифференцированной терапии.

Таким образом, данные наших исследований подтверждают, что еженедельные приступы гастроэзофагальной рефлюксной болезни с диспептическим синдромом более 5 лет могут приводить к развитию пищевода Бэррета, который, в свою очередь, приводит к развитию аденокарциномы пищевода. «Пищевод Бэррета» – это когда происходит замещение плоского многоклеточного эпителия слизистой пищевода метапластическим цилиндрическим эпителием желудка или кишечника. Это наиболее тяжелое течение рефлюкс-эзофагита, предраковое состояние.

Ранняя диагностика, терапия и последующая профилактика этого заболевания способствуют предотвращению нежелательных обострений и осложнений, что является важной задачей практикующих врачей различных профилей.

### Литература

1. Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь. Новые мед. технологии 2000; 1: 17–20.
2. Голочевская В.С. Пищеводные боли: умеем ли мы их распознать? Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2001; 3: 43–46.
3. Нечаев В.М., Степаненко А.С. Дискинезии пищевода. Пробл. гастроэнтерол. 1995; 3, 1–2 (14): 3–6.
4. Передерий В., Ткач С., Передерий О., Шупилин В. Гастроэзофагально-рефлюксная болезнь. Doctor 2000; 3: 14.
5. Moayed P., Ford A. Последние достижения в гастроэнтерологии. Новые мед. технологии 2003; 1: 25–29.

### ДІАГНОСТИКА І ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ГАСТРОЕЗОФАГАЛЬНІЙ РЕФЛЮКСНІЙ ХВОРОБИ І СТРАВОХОДІ БЕРРЕТА

*О.І. Шушляпін, О.М. Бойко, Л.Г. Кононенко, Л.Л. Міщенко, М.А. Тучинська*

Проаналізовано клінічний стан 45 хворих з хронічним гастродуоденітом, виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки. Розглянута проблема виникнення у хворих синдрому Беррета, який розвинувся на фоні гастроэзофагальної рефлюксної хвороби. Показано, що раннє розпізнавання, проведення диференціальної діагностики і своєчасні профілактичні заходи сприяють запобіганню небажаних ускладнень у цих хворих, зокрема розвитку аденокарциноми стравоходу.

**Ключові слова:** синдром Беррета, аденокарцинома стравоходу, гастроэзофагальний рефлюкс.

### DIAGNOSIS AND PROPHYLAXIS OF COMPLICATIONS AT GASTROESOPHAGAL REFLUX ILLNESS AND THE BARRET-GULLET

*O.I. Shushlyapin, A.N. Boyko, L.G. Kononenko, L.L. Mishchenko, M.A. Tuchinskaya*

The clinical state is analysed 45 patients with chronic gastroduodenitis, ulcerous illness of stomach and duodenum. The problem of origin at part of these patients of the Barret syndrome developing on a background gastroesophageal reflux illness is considered. Early recognition, conducting of differential diagnosis and timely prophylactic measures were instrumental in prevention of undesirable complications at these patients in particular development of adenocarcinoma of gullet.

**Key words:** Barret syndrome, adenocarcinoma of gullet, gastroesophageal reflux.

Поступила 31.01.06

## ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

*М.А. Власенко, Н.В. Ромасько, Е.Б. Радзишевская\**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

*\*Харьковский государственный медицинский университет*

При исследовании у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом (НС) ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 установлено увеличение уровня обоих цитокинов, при этом у больных с НС – наибольшее. Преимущественное увеличение ИЛ-1 $\beta$  свидетельствует о преобладании клеточных реакций иммунитета на фоне достаточно высокой активности гуморального звена иммунитета при НС.

**Ключевые слова:** *хронический гломерулонефрит, нефротический синдром, цитокины.*

Хронический гломерулонефрит (ХГН) является наиболее частой причиной развития нефротического синдрома (НС) [1]. Ведущую роль в регуляции иммуновоспалительных процессов отводят цитокинам, синтезируемым клетками иммунной системы: моноцитами/макрофагами, лимфоцитами, нейтрофилами и мезангиальными клетками клубочков. Цитокины принимают участие в регуляции роста клеток, синтеза и распада экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), а также сосудистого тонуса [2]. В очаге воспаления присутствуют как провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и др.), так и противовоспалительные (ИЛ-10, TGF- $\beta$ , антагонист рецептора ИЛ-1), каждый из которых потенциально способен влиять на природу воспалительной реакции [3]. В связи с множественностью, а также синергизмом и плейотропностью цитокинов [4] одномоментная оценка уровня нескольких из них может оказаться наиболее корректной. Поскольку развитие НС значительно ухудшает состояние больных ХГН и отражает остроту процесса, для лучшего понимания механизмов его развития целесообразно исследовать особенности изменения цитокинового профиля у этих больных. Для изучения в качестве провоспалительного цитокина выбран ИЛ-1 $\beta$ , противовоспалительного – ИЛ-10.

Данные о синтезе ИЛ-1 $\beta$  при НС противоречивы (описано как снижение [5], так и повышение его продукции [6]). ИЛ-10 является универсальным ингибитором синтеза всех цитокинов и обладает регулирующим действием на процессы местного воспаления [7]. Важную роль в определении характера иммунной реакции при НС играет дисфунк-

ция субпопуляций Т-лимфоцитов, синтезирующих различные цитокины [8]. ИЛ-1 $\beta$  совместно с ИЛ-12 способствует активации и превращению «наивных» Т-хелперов (Th0) в Т-хелперы 1-го типа (Th1), ответственные за клеточное звено иммунного ответа. ИЛ-10 совместно с ИЛ-4 отвечает за превращение Th0 в Т-хелперы 2-го типа (Th2), за стимуляцию В-лимфоцитов и гуморальное звено иммунитета [9, 10].

Целью работы было изучение состояния про- и противовоспалительных механизмов при НС на примере изменения уровня ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 и их соотношения у больных ХГН.

**Материал и методы.** Обследовано 103 больных ХГН: 58 (56,3 %) мужчин и 45 (43,7 %) женщин в возрасте от 15 до 72 лет. Диагноз ХГН устанавливался на основании жалоб больных, данных анамнеза, объективного и лабораторных методов исследования. НС был диагностирован у 8 (7,8 %) больных на основании развития суточной протеинурии более 3,5 г/л, гипопроteinемии менее 60 г/л, гиперхолестеринемии, равной (10,3 $\pm$ 2,8) ммоль/л, и клинически определяемого отеочного синдрома. Больные были разделены на следующие группы: 1-я – 47 (45,6 %) больных ХГН с сохраненной функцией почек; 2-я – 48 (46,6 %) больных ХГН с хронической почечной недостаточностью (ХПН); 3-я – больные с НС; 4-я (контрольная) – 24 чел. в возрасте от 17 до 42 лет. Все группы статистически значимо различались между собой по уровню суточной протеинурии ( $p < 0,05$ ) и общего белка ( $p < 0,05$ ); 1, 2 и 3-я группы – по показателям концентрационно-фильтрационной и азотовыделительной функции почек ( $p < 0,05$ ), табл. 1.

Таблиця 1. Характеристика больных хроническим гломерулонефритом, Ме

Показатель	Контрольная группа	Больные без ХПН	Больные с ХПН I и II ст.	Больные с НС
СП, г/л	0,001	0,30*	0,76*	5,10*
ОБ, г/л	77,500	73,00 <sup>#</sup>	67,00*	47,50*
Креатинин, ммоль/л	0,070	0,06	0,30*	0,06
Мочевина, ммоль/л	4,800	5,50 <sup>@</sup>	15,90*	5,60 <sup>&amp;</sup>
СКФ, мл/мин	104,000	104,70	40,90*	120,50 <sup>^</sup>
Реабсоция, %	99,200	99,00	96,00*	98,50

Примечания: 1. СП – суточная протеинурия; ОБ – общий белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

2. \* $p=0,0001$ ; <sup>#</sup> $p=0,002$ ; <sup>@</sup> $p=0,0002$ ; <sup>&</sup> $p=0,02$ ; <sup>^</sup> $p=0,04$  по сравнению с контрольной группой.

Количество ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 в сыворотке крови определяли твердофазным иммуноферментным методом с использованием пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента с помощью наборов реагентов «Pro-Con IL-1 $\beta$ » (С.-Петербург) и IL-10 ELISA (IBL, Hamburg). Для представления данных использовали методы описательной статистики: медианы (Ме), верхние (UQ) и нижние (LQ) квартили, стандартное отклонение ( $\delta$ ). Для сравнения выборок применяли методы непараметрической статистики (критерии Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни).

**Результаты и их обсуждение.** Повышение уровня как про-, так и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови во всех группах больных ХГН по сравнению с контрольной группой указывает на их участие в реализации иммуновоспалительного процесса в почках. В группе больных с НС отмечалось статистически значимое увеличение (в 19,6 раза) сывороточных значений ИЛ-1 $\beta$  по сравнению с этими значениями в контрольной группе. При этом уровень ИЛ-1 $\beta$

в сыворотке крови больных с нефротической формой ХГН статистически значимо превышал аналогичный показатель у больных с сохраненной и нарушенной функцией почек – в 8,96 ( $p = 0,0001$ ) и 8,05 ( $p = 0,0001$ ) раза соответственно. Содержание ИЛ-10 в сыворотке крови больных с нефротической формой ХГН также статистически значимо (в 11,4 раза) превышало контрольные значения. При этом медианы ИЛ-10 у больных с сохраненной и нарушенной функцией почек были в 4,3 ( $p=0,002$ ) и 6,6 ( $p=0,0001$ ) раза соответственно ниже, чем у больных с НС, табл. 2.

Таким образом, у больных с НС выявлено наибольшее среди всех групп больных ХГН повышение сывороточного уровня обоих цитокинов. Почти 20-кратное повышение сывороточного уровня ИЛ-1 $\beta$  при НС свидетельствует об избыточном синтезе провоспалительных цитокинов клетками клубочкового инфильтрата, повреждающих базальную мембрану клубочка (БМК). Клинически это проявляется развитием протеину-

Таблиця 2. Содержание ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10, пкг/мл, в сыворотке крови больных ХГН

Показатель	Больные без ХПН	Больные с ХПН I и II ст.	Больные с НС	Контроль
ИЛ-1 $\beta$				
Ме	33,6*	37,4*	300,1*	15,3
UQ	80,3	64,3	374,1	26,9
LQ	23,0	18,4	201,5	7,5
$\delta$	65,5	51,5	103,4	14,7
ИЛ-10				
Ме	32,7*	21,1 <sup>#</sup>	139,9*	12,3
UQ	75,5	44,2	163,9	25,6
LQ	25,2	11,7	68,2	4,7
$\delta$	11,6	35,7	58,8	14,7
ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-10	1,03	1,77	2,14	1,24

Примечание. \*  $p=0,0001$ ; <sup>#</sup> $p=0,006$  по сравнению с контрольной группой.

рии, приводящей к гипопроотеинемии и отекам, клубочковой гиперфилтрации, свидетельствующей о напряженности функции клубочка. Повреждающее действие гиперпродукции цитокинов на БМК, вероятнее всего, связано с избыточным синтезом Т-лимфоцитами-хелперами и мононуклеарными клетками периферической крови фактора сосудистой проницаемости (ФСП) в активной стадии ХГН. Экспериментальные исследования *in vitro* показали, что под влиянием ФСП повышается катаболизм гепарансульфатных протеогликанов БМК, снижается количество ее анионных участков, наблюдаются характерные изменения отростков подцитов [11], приводящие в итоге к повышению ее проницаемости. У больных с НС, по сравнению с практически здоровыми пациентами, выявлено увеличение синтеза ФСП стимулированным конканавалином А (КонаА) и мононуклеарами периферической крови в присутствии ИЛ-12 [12]. Поскольку ИЛ-12 продуцируется В-лимфоцитами, моноцитами/макрофагами и способствует дифференцировке Th0 в Th1 [10], то гиперпродукция ИЛ-1 $\beta$ , стимулирующего активность моноцитарно-макрофагальной системы и повышающего пролиферацию В-лимфоцитов, у больных с НС может приводить к избыточному синтезу ФСП. Увеличение уровня ИЛ-10 можно рассматривать как защитную реакцию. В работе [13] показано, что ИЛ-10, наряду с ИЛ-4 и ИЛ-13, способен подавлять спонтанную и стимулированную КонаА продукцию ФСП мононуклеарными клетками периферической крови больных с НС, ока-

зывая, таким образом, местное противовоспалительное действие.

Коэффициент соотношения ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-10 в группе больных с НС был в 1,7 раза выше, чем в контрольной группе, и свидетельствовал о преимущественном увеличении ИЛ-1 $\beta$ . Это позволило сделать вывод о преобладании функций Th1, обеспечивающих клеточные реакции иммунитета на фоне достаточно высокой активности гуморального звена иммунитета.

#### Выводы

1. Повышение уровня про- и противовоспалительных цитокинов отражает активацию иммуновоспалительных механизмов в почках у больных хроническим гломеруло-нефритом.

2. У больных хроническим гломеруло-нефритом с нефротическим синдромом выявлено максимальное по сравнению с другими группами больных увеличение содержания в сыворотке крови ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10.

3. Преобладание уровня ИЛ-1 $\beta$  над уровнем ИЛ-10 позволяет сделать предположение о преобладании клеточных реакций иммунитета на фоне достаточно высокой активности гуморального звена иммунитета при нефротическом синдроме.

Дальнейшее изучение взаимосвязи различных по своим функциям цитокинов между собой, а также с другими механизмами развития и прогрессирования хронического гломерулонефрита позволит оптимизировать диагностику и найти новые подходы в лечении заболевания.

#### Литература

1. Тареева И.Е. Нефрология. М.: Медицина, 1995; Т. 1: 241–270.
2. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Хорева М.В., Соколова Е.В. Система цитокинов, компоненты и современные методы иммунного анализа. М.: Рос. гос. мед. ун-т, 2001. 81 с.
3. Alain Tedgui, Ziad Mallat. Antiinflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circulation Research* 2001; 88: 877.
4. Ракитянская И.А. Рябов С.И. Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных хроническим гломерулонефритом. Сообщение II. *Нефрология* 1998; 1, 2: 30–36.
5. Matsumoto K. Decreased production of interleukin-1 by monocytes from patients with lipoid nephrosis. *Clin. Nephrol.* 1989; 31: 292–296.
6. Matsumoto K. Interleukin-1 production by monocytes from patients with glomerulonephritis after stimulation *in vitro* with soluble immune complexes. *Clin. Nephrol.* 1991; 36: 267–273.
7. Matsumoto K. Spontaneous and lipopolysaccharide-stimulated secretion of cytokines by peripheral blood monocytes in IgA nephropathy is inhibited by interleukin-10. *Nephron.* 1996; 73: 305–309.
8. Holdsworth S.R., Kitching A.R., Tipping P.G. Th1 and Th2 T helper cell subsets affect patterns of injury and outcomes in glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1999; 55: 1198–1216.
9. Ring G.H., Lakkis F.G. T lymphocyte-derived cytokines in experimental glomerulonephritis: testing the Th1/Th2 hypothesis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13, 5: 1101–1103.
10. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Одесса: АсторПринт, 1999: 603.
11. Maruyama K., Tomizawa S. Vascular permeability factor. *Abstr. XXVI Meet. Japan. SPN*, 1991: II–4.
12. Matsumoto K., Ohi H., Kanmatsuse K. Interleukin 12 upregulates the release of vascular permeability factor by peripheral blood mononuclear cells from patients with lipoid nephrosis. *Nephron.* 1998; 78: 403–409.
13. Matsumoto K., Ohi H., Kanmatsuse K. Interleukin 10 and interleukin 13 synergise to inhibit vascular permeability factor by peripheral blood mononuclear cells from patients with lipoid nephrosis. *Nephron.* 1997; 77: 212–218.

**ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН РІВНЯ ПРО- І ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ З НЕФРОТИЧНИМ СИНДРОМОМ*****М.А. Власенко, Н.В. Ромасько, Е.Б. Радзішевська***

При дослідженні у хворих на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом (НС) ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 встановлено підвищення рівня обох цитокінів, при цьому у хворих з НС – найбільше. Переважне підвищення ІЛ-1 $\beta$  свідчить про переважання клітинних реакцій імунітету на фоні досить високої активності гуморальної ланки імунітету при НС.

**Ключові слова:** *хронічний гломерулонефрит, нефротичний синдром, цитокіни.*

**PECULIARITIES CHANGES OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES LEVEL IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS WITH NEPHROTIC SYNDROME*****M.V. Vlasenko, N.V. Romasko, E.B. Radzyshevskaya***

During investigation content of IL-1 $\beta$  and IL 10 at the patients with chronic glomerulonephritis and nephrotic syndrome (NS) were established increases both of cytokines, on patients with NS – the highest. Primary increase IL-1 $\beta$  is evidence of predominance cellular reaction of immunity on background rather high activity of humoral link of immunity in NS.

**Key words:** *chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome, cytokines.*

*Поступила 15.04.05*

## ВЛИЯНИЕ СИМВАСТАТИНА НА ЛИПИДНО-ФОСФОЛИПИДНЫЙ ОБМЕН В МЕМБРАНЕ ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

*Н.Н. Хаустова*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Изучен липидно-фосфолипидный спектр мембран эритроцитов у 27 больных ограниченной склеродермией. Выявлены изменения показателей после лечения симвастатином (уменьшение уровня холестерина, повышение фосфолипидов, модификация фосфолипидного состава), положительно влияющие на функциональное состояние мембран и внутриклеточные биоэнергетические реакции.

**Ключевые слова:** *ограниченная склеродермия, патогенез, модификация фосфолипидов, мембраны эритроцитов.*

В основе многих патологических процессов лежат изменения физических свойств фосфолипидного биомолекулярного слоя мембран клеток. Последний выполняет функцию основы, матрицы для белковых молекул, ферментов, ионных каналов и барьера для ионов и гидрофильных молекул. Мембранная фракция фосфолипидов, наиболее значительная по количественному составу, обеспечивает заряд и форму клеток, осмотическую и термическую устойчивость и др. [1, 2]. Патология фосфолипидов приводит к нарушению не только многих клеточно-молекулярных свойств, но и клеточной проницаемости, активности иммунных и ферментативных мембранных процессов. Исследование липидного и фосфолипидного состава мембран эритроцитов при ограниченной склеродермии (ОСД), на наш взгляд, представляет интерес, поскольку структура мембранной части эритроцита отражает общие принципы повреждения биомембран, в том числе и при патологии соединительной ткани.

В связи со сказанным целью настоящего исследования явилось изучение состава общих липидов (ОЛ<sub>эп</sub>), холестерина (ХС<sub>эп</sub>), фосфолипидов (ФЛ<sub>эп</sub>) и их процентного соотношения: сфингомиелина (СМ), фосфатидил-инозитола (ФИ), фосфатидилхолина (ФХ), фосфатидилсерина (ФС), фосфатидилэтаноламина (ФЕ), лизофосфатидилхолина (ЛизоФХ) в эритроцитарной мембране у больных ОСД при лечении одним из высокоэффективных липидснижающих препаратов – симвастатином (зокор, фирма «Мерк Шарп и Доум», Швейцария).

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 27 больных ОСД (4 мужчины и 23 женщины) в возрасте от 45 до 62 лет, сред-

ний возраст – (54,1±3,7) лет, с давностью заболевания более трех лет. Бляшечная форма дерматоза установлена у 16 больных, поверхностные формы (склероатрофический лишай Цумбуша, атрофодермия Пазини–Пьерини) – у 11 пациентов. Признаки активности дерматоза (наличие сиреневой каймы по периферии очагов, субъективных ощущений, нарастающая индурация и др.) выявлены у 13 больных. Заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда в молодом возрасте) и вредные привычки (курение, частое употребление алкоголя, переедание) определены у 19 (73,8 %) больных.

Всем пациентам с ОСД проводили клинико-лабораторное обследование, при необходимости – консультации врачей смежных специальностей. Больные получали симвастатин по 10 мг/сут однократно в течение 8 недель. Забор крови из локтевой вены производили утром натощак, после 12-часового голодания. Экстракцию мембранных липидов осуществляли по Фолчу, содержание ХС<sub>эп</sub> определяли с помощью коммерческих наборов химических реактивов, уровень ФЛ<sub>эп</sub> – унифицированным методом по содержанию липидного фосфора [3, 4]. Фосфолипидный состав мембран эритроцитов исследовали методом тонкослойной хроматографии.

Математический анализ полученных результатов выполнен с использованием параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрических критериев Манна–Уитни и Крускала–Уоллиса [5].

**Результаты и их обсуждение.** При обследовании больных с ОСД в динамике лечения отмечено клиническое улучшение у пациентов с бляшечной формой дерматоза (умень-

шение плотности бляшек, исчезновение сиреневой каймы по периферии). При изучении липидно-фосфолипидного состава в эритроцитарной мембране у пациентов с ОСД, принимавших симвастатин, отмечено снижение  $XС_{эp}$  на 20,3 %, достоверное повышение  $ФЛ_{эp}$  на 11,63 % ( $p < 0,01$ ), снижение соотношения  $XС_{эp}/ФЛ_{эp}$  на 30 %. При этом наблюдалось повышение  $ФХ$  на 18,94 % ( $p < 0,01$ ),  $ФЭ$  – на 38,5 % ( $p < 0,01$ ),  $ФИ$  – на 20 % и снижение содержания ЛизоФХ на 11,25 % (таблица).

*Динамика показателей липидно-фосфолипидного спектра у больных ограниченной склеродермией до и после лечения симвастатином*

Показатель	Величина показателя в группах (M±m)	
	до лечения	после лечения
$ОЛ_{эp}$ , мкг/мг белка	208,16±11,98	206,02±11,82
$XС_{эp}$ , мкг/мг белка	1,13±0,23	0,89±0,04
$ФЛ_{эp}$ , мкг/мг белка	87,26±2,78	97,52±1,47*
$XС_{эp}/ФЛ_{эp}$	0,013±0,0024	0,009±0,001
$СМ$ , %	23,55±1,62	20,68±1,25
$ФИ$ , %	1,64±0,41	1,98±0,29
$ФХ$ , %	43,70±2,19	51,89±1,63#
$ФС$ , %	3,88±0,58	3,37±0,39
$ФЭ$ , %	13,57±0,93	18,93±1,29#
ЛизоФХ, %	0,80±0,19	0,71±0,10

*Примечания:* 1. n=27.

2. Отличия между показателями достоверны у больных до и после лечения симвастатином при \* $p < 0,05$ ; # $p < 0,01$ .

В результате анализа спектра липидов мембран выявлены однонаправленные мембранные нарушения. Так, у больных при активной фазе дерматоза после лечения симвастатином отмечается достоверное снижение  $XС_{эp}$ : до лечения – (1,34±0,15) мкг/мг белка, после лечения – (0,90±0,08) мкг/мг белка;  $p < 0,01$ . Изменения в фосфолипидном составе представлены достоверным повышением  $ФЛ_{эp}$  и функционально важных  $ФХ$ ,  $ФЭ$ , снижением ЛизоФХ: до лечения  $ФЛ$  – (89,28±3,05) мкг/мг белка,  $ФХ$  – (43,99±2,17) %,  $ФЭ$  – (13,32±0,66) %, ЛизоФХ – (0,98±0,08) %; после лечения соответственно (96,73±1,27) мкг/мг белка,  $p < 0,05$ ; (52,05±1,48) %,  $p < 0,01$ ; (18,33±1,14) %,  $p < 0,01$ ; (0,71±0,10) %,  $p < 0,01$ . У пациентов с неактивной фазой заболевания на фоне лечения симвастатином отмечаются достоверные из-

менения в фосфолипидном составе мембран эритроцитов, которые проявляются снижением  $ФЛ_{эp}$ ,  $ФХ$ ,  $ФЭ$  и соотношения  $XС_{эp}/ФЛ_{эp}$ : до лечения  $ФЛ$  – (85,24±3,32) мкг/мг белка,  $ФХ$  – (43,41±2,21) %,  $ФЭ$  – (13,81±1,18) %,  $XС_{эp}/ФЛ_{эp}$  – (0,01±0,0009); после лечения соответственно (98,30±1,38) мкг/мг белка,  $p < 0,01$ ; (51,73±1,65) %,  $p < 0,01$ ; (19,53±0,94) %,  $p < 0,01$ ; (0,01±0,0005),  $p < 0,05$ .

Снижение  $ОХС_{эp}$  в мембране эритроцитов больных ОСД под воздействием симвастатина приводит к уменьшению ригидности клеточных мембран, улучшению кислород-транспортной функции клеток и реологических свойств крови [4]. Снижение такого важного интегрального показателя состояния мембраны, как отношение  $XС_{эp}/ФЛ_{эp}$ , косвенно позволяет судить о повышении жидкости мембран и, как следствие, об активации мембраносвязанных ферментов, обеспечивающих ионный транспорт и энергообеспечение [6].

Достоверное повышение концентрации  $ОФЛ_{эp}$  при лечении больных симвастатином происходит в основном за счет увеличения  $ФХ$  и  $ФЭ$ . Поскольку общим предшественником для синтеза  $ОФЛ$  в печени является фосфатидная кислота, можно предположить, что под влиянием симвастатина она используется преимущественно для синтеза  $ОФЛ$ . Увеличение холиновых и этаноламиновых фосфатидов способствует поддержанию стабильности этих частиц в крови. Как показано в модельных системах, данные фосфатиды имеют выраженную способность к комплексообразованию с  $ОХС$ , что обуславливает их участие в процессах акцепции холестерина с клеточных мембран. Однако последующей эстерификации в крови, катализируемой лецитин-холестеринацилтрансферазой, подвергается только  $XС$ , связанный с  $ФХ$  [4]. Уменьшение ЛизоФХ в мембране эритроцитов больных ОСД свидетельствует о снижении интенсивности мембранодеструктивных процессов, улучшении внутриклеточных биоэнергетических реакций.

Проведенные исследования свидетельствуют, что при применении симвастатина в лечении больных ОСД происходит стабилизация мембран эритроцитов, нормализуется их функциональное состояние, улучшается внутриклеточный метаболизм.

Таким образом, изучение показателей липидно-фосфолипидного спектра эритроцитарных мембран в динамике лечения симвастатином при различных формах ОСД может служить одним из метаболических критериев эффективности проводимого лечения, а также обоснованием для включения в терапию мембраностабилизирующих препаратов.

### Литература

1. *Владимиров Ю.А.* Свободнорадикальное окисление липидов и физические свойства липидного слоя биологических мембран. *Биофизика*. М.: Наука, 1987; 32, 5: 830–843.
2. *Власенко М.А., Чучелина О.А.* Липидный спектр мембраны эритроцитов у больных хроническим гломерулонефритом. *Проблемы мед. науки та освіти* 2004; 2: 13–15.
3. *Камышников В.С.* Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Минск: Беларусь, 2000; 2. 462 с.
4. *Bestehorn H.P., Rensing U. F.E., Roskamm H. et al.* The effect of simvastatin on progression of coronary artery disease. The Multicentre Coronary Intervention Study (CIS) *Eur. Heart J.* 1997; 18 (2): 226–234.
5. *Боровиков В.П., Боровиков И.П.* *Statistica*. М.: Инф.-изд. дом «Филинь», 1997. 608 с.
6. *Сапронов Н.С., Торкунов П.А., Новоселова Н.Ю. и др.* Изменение состава мембранных фосфолипидов сердца в процессе неспецифической адаптации миокарда. *Пат. физиол.* 1997; 3: 8–10.

### ВПЛИВ СИМВАСТАТИНУ НА ЛІПІДНО-ФОСФОЛІПІДНИЙ ОБМІН В МЕМБРАНІ ЕРИТРОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ОБМЕЖЕНУ СКЛЕРОДЕРМІЮ

*Н.М. Хаустова*

Вивчено ліпідно-фосфоліпідний спектр мембран еритроцитів у 27 хворих з обмеженою склеродермією. Виявлено зміни показників після лікування симвастатином (зменшення рівня холестерину, підвищення фосфоліпідів, модифікація фосфоліпідного складу), що позитивно впливають на функціональний стан мембран і внутрішньоклітинні біоенергетичні реакції.

**Ключові слова:** обмежена склеродермія, патогенез, модифікація фосфоліпідів, мембрани еритроцитів.

### INFLUENCE OF SIMVASTATIN ON LIPID-PHOSPHOLIPIN METABOLISM IN ERYTHROCYTE MEMBRANE IN PATIENTS WITH LIMITED SCLERODERMIA

*N.N. Khaustova*

The lipid-phospholipin spectrum of erythrocyte membrane in 27 patients with limited sclerodermia are studied. It is revealed changes of indices after treatment by simvastatin (decrease the level of cholesterol, increase the phospholipins, modification of phospholipin structure), which positive influences on functional state of membranes and intracellular bioenergetic reactions.

**Key words:** limited sclerodermia, pathogenesis, modification of phospholipins, erythrocytes membranes.

*Поступила 29.06.05*

## ПЕДІАТРІЯ

АНТИТИТЕЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ ЦИТОКИНОВ  
СЕНСИБИЛИЗИРОВАННЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ  
ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ*В.Г. Чернуский, Ю.В. Одинец, И.Л. Дикий**Харьковский государственный медицинский университет*

На достоверном практическом материале показано влияние специфических липополисахаридных антигенов бронхолегочной системы на сенсibilизированные Т-лимфоциты, продуцирующие цитокины со свойствами  $F_1$ -фракции, которая обладает антигенными свойствами и цитотоксическим эффектом на клеточно-тканевые структуры бронхолегочной системы, вызывая развитие апоптоза.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, антитела, липополисахаридные антигены, апоптоз.

Среди нозологических и неспецифических заболеваний детского возраста бронхиальная астма (БА) занимает одно из ведущих мест как респираторный патологический процесс, ведущая роль в котором принадлежит реакциям гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) [1–3].

БА у детей относится к числу классических форм респираторного аллергоза, этиогенез которого следует рассматривать в двухстадийном развитии – сенсibilизация и аллергические разрешения. За этиогенез I стадии ответственны аллергены различной природы и происхождения, то есть гетерогенные факторы, способные изменять иммунореактивность по параметрам гуморального и клеточного иммунитета, включать реакции ГЗТ по продукции сенсibilизированными Т-лимфоцитами специфических цитокинов, которые относятся к  $F_1$ -фракции и обладают бронхоконстрикторными и цитокинетическими свойствами по отношению к клеточно-тканевым структурам бронхолегочной системы [2–6].

Целью настоящей работы явилось изучение антительного контроля цитокинов при бронхиальной астме у детей.

**Материал и методы.** Проведены иммунологические исследования у 228 детей, больных БА, в возрасте от 3 до 14 лет. Из них неатопической формой БА страдали 116, смешанной – 35, патологической – 77 детей; острым обструктивным бронхитом (ООБ) – 20 детей. Контрольную группу составили 15 здоровых детей. Для выяснения роли ауто-

антител к цитокинам сенсibilизированных Т-лимфоцитов в развитии и прогрессировании БА у детей использован метод количественного определения аутоантител к цитокинам Т-лимфоцитов, коммитированных с липополисахаридными антигенами бронхолегочной системы (трахеи, бронхов и легочной ткани) в фотометрической реакции иммунных агрегатов.

**Результаты и их обсуждение.** С учетом того, что любой стрессовый агент при условиях антигенности, авидности и аффинности должен попадать под иммунологический контроль организма, проведена серия иммунологических исследований по количественному определению антимаediatorных аутоантител в крови детей, больных БА. Результаты изучения аутоиммунного статуса детей, больных БА, показали, что, независимо от клинической формы, БА у детей закономерно сопровождается аутоиммунными реакциями, направленными на ингибирование mediatorной функции Т-лимфоцитов (табл. 1 и 2). Так, при всех формах БА у детей наименее выраженными оказались показатели аутоантител к цитокинам Т-лимфоцитов, стимулированных липополисахаридным антигеном трахеи, и демонстративными к цитокинам Т-лимфоцитов, стимулированных липополисахаридными антигенами бронхов и легочной ткани. Это указывает на непосредственное участие цитокинов Т-лимфоцитов в определении клиники и патогенеза БА у детей. Под влиянием специфических липополисахаридных антигенов бронхолегочной систе-

Таблица 1. Количество аутоантител к цитокинам Т-лимфоцитов, активированных липополисахаридными антигенами бронхолегочной системы, в крови детей с различными клиническими формами БА, ( $M \pm m$ ) ед. опт. плотн.

Клиническая форма БА	Антиген		
	трахеи	бронхов	легких
Неатопическая (n=82)	0,132±0,013*	0,229±0,029 <sup>#</sup>	0,275±0,036*
Смешанная (n=70)	0,160±0,022*	0,234±0,031 <sup>#</sup>	0,289±0,040*
Атопическая (n=76)	0,133±0,019*	0,241±0,033 <sup>#</sup>	0,391±0,048*
Острый обструктивный бронхит (n=20)	0,045±0,012	0,082±0,016*	0,050±0,011
Здоровые дети (n=15)	0,028±0,004	0,023±0,003	0,035±0,007

Примечания: 1. Здесь и в табл. 2 и 3. Q<sub>0</sub> (показатель иммунных агрегатов) в ед. опт. пл.: 0,0004–0,1236 – отрицательная реакция; 0,1634–0,6411 – положительная реакция; 0,1237–0,1633 – слабо положительная реакция; 0,6412–1,4248 – резко положительная реакция.

2. p<0,05; \* достоверно по сравнению с группой здоровых детей; <sup>#</sup> достоверно по сравнению с показателями аутоантител к цитокинам Т-лимфоцитов.

Таблица 2. Количество аутоантител в крови к цитокинам Т-лимфоцитов, активированных липополисахаридными антигенами бронхолегочной системы в крови детей в зависимости от степени тяжести течения БА ( $M \pm m$ ), ед. опт. плотн.

Клиническая форма БА	Течение БА	Кол-во больных	Антиген		
			трахеи	бронхов	легких
Неатопическая (n=82)	Легкое	28	0,101±0,012*	0,178±0,023*	0,180±0,021*
	Средней тяжести	30	0,123±0,021*	0,213±0,029*	0,253±0,029 <sup>#</sup>
	Тяжелое	24	0,172±0,026*	0,295±0,036*	0,392±0,038 <sup>#</sup>
Смешанная (n=70)	Легкое	24	0,109±0,014*	0,186±0,027*	0,171±0,031*
	Средней тяжести	22	0,175±0,030 <sup>#</sup>	0,202±0,033*	0,298±0,035 <sup>#</sup>
	Тяжелое	24	0,196±0,038 <sup>#</sup>	0,314±0,042 <sup>#</sup>	0,397±0,039 <sup>#</sup>
Атопическая (n=76)	Легкое	30	0,098±0,010*	0,101±0,011*	0,202±0,025*
	Средней тяжести	24	0,113±0,022*	0,283±0,038 <sup>#</sup>	0,394±0,053 <sup>#</sup>
	Тяжелое	22	0,187±0,035*	0,339±0,043 <sup>#</sup>	0,578±0,061 <sup>^</sup>
Здоровые дети (n=15)			0,028±0,004	0,023±0,003	0,035±0,007

Примечание. p<0,05; \* достоверно по сравнению с группой здоровых детей; <sup>#</sup> достоверно по сравнению с показателями аутоантител к цитокинам Т-лимфоцитов средней степени тяжести; <sup>^</sup> тяжелой степени.

мы сенсibilизированные Т-лимфоциты продуцируют цитокины со свойствами F<sub>1</sub>-фракции, которая обладает антигенными свойствами и цитотоксическим эффектом на клеточно-тканевые структуры бронхолегочной системы, а также способна переключать весь ансамбль взаимодействующих эффекторных клеток при БА, состоящий из тучных клеток, базофилов, эозино- и нейтрофилов, Т- и В-клеток, моноцитарных фаго-(моно)цитов, макрофагов на синтез хемоаттрактантов со специфическими бронхоконстрикторными свойствами. Эти клетки взаимно стимулируют друг друга, что поддерживает воспроизводство хронического воспалительного процесса в бронхолегочной системе и гиперреактивность бронхов. Длительное воздей-

ствие специфических цитокинов Т-лимфоцитов на клеточно-тканевые структуры бронхолегочной системы приводит к их деструкции и выработке на «секвестранты» аутоантител и прогрессированию хронического воспаления в бронхолегочной системе уже на новой морфологической основе.

Именно поэтому для БА характерен особый тип изменений в бронхолегочной системе, характеризующийся пролиферативными реакциями клеточных элементов. В биологически целесообразной направленности пролиферативная реакция фагоцитарных элементов протекает на фоне аллергического воспаления на структурах бронхолегочной системы и аутоиммунного контроля: «секвестрированных» антигенов бронхов и ле-

гочной ткани и направлена на его купирование через образование волокнистых структур соединительной ткани с их последующим склерозированием и развитием прогрессирующего бронхо- и пневмосклероза у данного контингента детей.

Рассматривая особенности БА у детей в качестве иммунопатологического процесса, следует прежде всего выделить многофакторную роль активированной В-системы иммунитета, которая сочетает в себе два противоположных эффекта. Аутоантитела к антигенам бронхолегочной системы, которые усугубляют патогенез и тяжесть течения БА вследствие прямого повреждения клеточно-тканевых структур, являются по антигенспецифической зависимости клетками-мишенями для прямой агрессии сформированных специфических аутоантител. Одновременно со стороны В-системы иммунитета выявляется отчетливая способность к инактивации патогенного потенциала определенных видов цитокинов Т-лимфоцитов, активированных специфическим липополисахаридным

пополисахаридному антигену легочной ткани и цитокинам аналогично активированных Т-лимфоцитов у детей при клинических формах БА (табл. 3).

Таким образом, изменения в соотношениях агрессивности факторов гуморального и клеточного иммунитета в патогенезе БА у детей определяются, как следует из результатов наших исследований, синтезом антицитокиновых аутоантител В-системой иммунитета.

Полученные результаты свидетельствуют о патогенетическом значении факторов гуморального и клеточного иммунитета у детей, больных БА, которые могут быть представлены следующим образом: неатопическая форма БА характеризуется превалирующим значением механизмов гуморального иммунитета, смешанная форма БА – практически равноценной патогенетической ролью гуморального и клеточного иммунитета, атопическая форма БА – перераспределением иммунопатологических механизмов в пользу цитокинов Т-лимфоцитов (табл. 3).

Таблица 3. Иммунные аутоантитела к легочному антигену и цитокинам Т-лимфоцитов, активированных легочным антигеном при клинических формах БА у детей, ( $M \pm m$ ) ед. опт. плотн.

Клиническая форма БА	Иммунные аутоантитела	
	липополисахаридный антиген легочной ткани	медиаторы активированные антигеном легочной ткани
Неатопическая форма (n=82)	0,305±0,021*	0,275±0,036*
Смешанная форма (n=70)	0,279±0,026*	0,289±0,040*
Атопическая форма (n=76)	0,303±0,037*	0,391±0,048*
Здоровые дети (n=15)	0,043±0,006	0,035±0,007

\*  $p < 0,05$ .

антигеном легочной ткани. Из этого следует, что в специфическом антителообразовании при БА у детей со стороны В-системы иммунитета участвуют как минимум два клон плазматических клеток, один из которых «работает» на патогенез заболевания, а другой имеет протективную направленность. Вероятно, что агрессивные аутоантитела к клеточно-тканевым структурам бронхолегочной системы и цитокины Т-лимфоцитов синергидно взаимодействуют в патогенетическом направлении. Поэтому напряженное аутоантителообразование против цитокинов Т-лимфоцитов способствует более доброкачественной реализации патогенеза и развитию клинической ремиссии заболевания, но не выздоровлению данного контингента детей. Фактическим подтверждением этого могут быть результаты проведенного анализа соотношения иммунных аутоантител к ли-

С учетом разработанных иммунодиагностических подходов нами предложен комплекс иммунодиагностического обследования с выявлением аутоантител к цитокинам Т-лимфоцитов, активированных данными антигенами, что позволит четко и объективно проводить дифференциальную диагностику степеней тяжести течения БА и ООБ у детей, а также осуществлять контроль эффективности проводимой терапии, обострений и ремиссии БА у детей.

#### Выводы

1. Под влиянием специфических липополисахаридных антигенов бронхолегочной системы сенсibilизированные Т-лимфоциты продуцируют цитокины со свойствами  $F_1$ -фракции, которая обладает антигенными свойствами и цитотоксическим эффектом на клеточно-тканевые структуры бронхолегочной системы, вызывая процессы апоптоза.

2. Бронхиальная астма у детей протекает как иммунопатологический процесс, при котором со стороны В-системы иммунитета участвуют как минимум два клон плазматических клеток, один из которых «работает» на патогенез заболевания, а другой имеет протективную направленность.

3. Выработка аутоантител против цитокинов Т-лимфоцитов способствует лишь более доброкачественной реализации патогенеза и развитию клинической ремиссии заболевания.

4. Антитительный контроль цитокинов у детей, больных БА, позволяет проводить контроль патогенетической терапии.

### Литература

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Основные направления лечения и профилактики астмы: Совместный доклад Нац. ин-та сердца, легких и ВОЗ (март, 1992 г.). Пульмонология (приложение), 1996. 134 с.

2. *Маянский Д.Н.* Хроническое воспаление. М.: Медицина, 1991. 271 с.

3. *Маянский Д.Н.* Патогенез бронхиальной астмы. Терап. архив 1995; 12: 77–80.

4. *Медуницин Н.В., Литвинов В.И., Мороз А.М.* Медиаторы клеточного иммунитета и межклеточного взаимодействия. М.: Медицина, 1980. 263 с.

5. *Медуницин Н.В.* Повышенная чувствительность замедленного типа. М.: Медицина, 1983. 159 с.

6. *Намазова Л.С., Ревякина В.А., Балаболкин И.И.* Роль цитокинов в формировании аллергических реакций у детей. Педиатрия 2001; 1: 56–66.

### АНТИТИТЕЛЬНИЙ КОНТРОЛЬ ЦИТОКІНІВ СЕНСИБІЛІЗОВАНИХ Т-ЛІМФОЦИТІВ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ У ДІТЕЙ

*В.Г. Чернуський, Ю.В. Одинець, І.Л. Дикий*

На вірогідному практичному матеріалі показано вплив специфічних ліпополісахаридних антигенів бронхолегеневої системи на сенсibilізовані Т-лімфоцити, які продукують цитокіни з властивостями F<sub>1</sub>-фракції, котра має антигенні властивості та цитотоксичний вплив на клітинно-тканеві структури бронхолегеневої системи, викликаючи розвиток апоптозу.

*Ключові слова:* бронхіальна астма, діти, антитіла, ліпополісахаридні антигени, апоптоз.

### ANTIGEN CONTROL OF CYTOKINES SENSITIZED T-LYMPHOCYTES IN BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

*V.G. Chernusky, J.V. Odinets, I.L. Diky*

On an authentic practical material shows influence of specific lipopolisaccharides in antigens of broncho-pulmonary system sensitized of T-lymphocytes which producing cytokines with properties of F<sub>1</sub>-fraction which has antigenic properties and cytotoxic effect on cellular-tissue structures of broncho-pulmonary system, causing development apoptosis.

*Key words:* bronchial asthma, children, antibodies, lipopolisaccharides in antigens, apoptosis.

Поступила 20.04.05

## ПОПУЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ЧАСТОТИ І ТЯЖКОСТІ ОСТЕОПЕНІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У СТРАТИФІКОВАНИХ ГРУПАХ ДІТЕЙ ВЕЛИКОГО ПРОМИСЛОВОГО МІСТА

*Т.В. Фролова, С.П. Шкляр*

*Харківський державний медичний університет*

На репрезентативній вибірковій сукупності дітей, які постійно мешкають в різних адміністративних районах Харкова, досліджено структурно-функціональний стан кісткової тканини та виявлено закономірності поширення остеопенії і варіантів її тяжкості. Виявлено стратифіковані популяційні групи дітей з підвищеною частотою тяжких остеопенічних порушень.

**Ключові слова:** діти, остеопенія, поширеність, тяжкість, денситометрія.

Відсутність до останнього часу даних щодо вікостатевих особливостей формування структурно-функціонального стану кісткової тканини у дитячому та підлітковому віці утруднює своєчасну діагностику остеопенічного синдрому та оцінку механізмів формування остеопору у дітей [1]. Саме тому досі відсутня систематизована та порівнювальна інформація стосовно порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини з урахуванням факторів зовнішнього впливу, у тому числі і екологічних [1, 2].

Велика кількість існуючих методів діагностики остеопенічних порушень не може бути застосована в роботі практикуючого лікаря через або високу вартість (різні модифікації магнітно-резонансної томографії), або високу небезпеку при опроміненні (кількісна комп'ютерна томографія), або значну варіативність критеріїв «норми» та ін. В основному використовуються модифікації трьох методів: рентгенівська абсорбціометрія (рентгенівська денситометрія), кількісне ультразвукове дослідження (ультразвукова кісткова денситометрія), периферична кількісна комп'ютерна томографія [2, 3].

Процес формування та мінералізації кісткової тканини у дитячому віці достатньо активно досліджується з позицій вивчення кісткового метаболізму з метою впровадження в практику високоточних, безпечних і відносно простих у використанні остеоденситометрів, зокрема тих, принцип дії яких базується на ультразвуковій денситометрії [4, 5].

У теперішній час для визначення мінеральної щільності кісток й відповідно діагностики остеопору практичне значення мають одно- та двохбіоенергетична рентгенівська абсорбціометрія (DEXA/DXA) – «золотий стандарт діагностики остеопору», фотонна абсорбціометрія, кількісна

комп'ютерна томографія (QCT) та інші методи, котрі не знайшли ще широкого застосування у зв'язку з технічною складністю та дорожнечою виконання досліджень [5, 6].

Методом вибору щодо застосування у практичній діяльності є кількісне ультразвукове дослідження (ультразвукова кісткова денситометрія). Як продемонстровано у попередніх дослідженнях, ультразвукова денситометрія відображає не тільки мінеральну щільність кісткової тканини, а й також такі якісні її аспекти, як еластичність, структура та архітектура [5]. Кількісна ультразвукова денситометрія використовується для оцінки стану кісткової тканини [7]. Перевагою цього методу є висока точність, неіонізуюче випромінювання, портативність, короткий час обстеження, що викликає зацікавленість до застосування методу серед дітей та підлітків [8, 9]. Програмне забезпечення ультразвукових денситометрів дозволяє порівнювати отримані при дослідженні результати з відібраною базою даних, різниця відображається статистично – у якості стандартних відхилень використовуваної бази [9].

Метою дослідження було вивчення поширеності остеопенії та варіантів її тяжкості серед дітей великого промислового міста.

**Матеріал і методи.** Збір первинного матеріалу виконано методом експедиційних обстежень організованих колективів дітей віком 9–16 років, які постійно мешкають у м. Харкові [10]. Всього комплексно обстежено 516 дітей Московського, Київського, Держинського та Фрунзенського районів Харкова, які були стратифіковані за ознаками віку [(9–12) та (13–16) років] і статі. Загальна кількість обстежених дітей та їх розподіл за віком і статтю наведені в табл. 1.

Програма експедиційного обстеження репрезентативної кількості дітей зазначених

Таблиця 1. Розподіл обстежених дітей за віком, статтю й адміністративними районами

Район	Хлопчики, років		Дівчатка, років		Всі діти, років	
	9–12	13–16	9–12	13–16	9–12	13–16
Московський	34	33	31	32	65	65
Київський	30	31	33	30	63	61
Дзержинський	31	32	35	31	66	63
Фрунзенський	31	34	32	36	63	70
Усього	126	130	131	129	257	259
	256		260		516	

районів м. Харкова структурно складалась із кількох стандартизованих фрагментів: клініко-анамнестичного тестування, денситометрії, антропометрії, вивчення аліментарного забезпечення нутрієнтного гомеостазу та (у частині випадків) узяття для подальшого аналізу крові і волосся. Оцінка факторів внутрішньошкільного середовища та еколого-гігієнічна кластеризація регіону виконані за методикою кафедри загальної гігієни та екології № 2 ХДМУ.

Дослідження структурно-функціонального стану кісткової тканини проводили за допомогою ультразвукового денситометра «Sonos-2000» на п'ятковій кістці. Для оцінки результатів денситометрії за міжнародними стандартами ВООЗ [11] (щільність КТ, яка відповідає 1,0 SD (стандартній девіації); I ступінь остеопенії діагностували у разі зменшення показника до (1,0±1,5) SD; II ступінь – до (1,5±2,0) SD; III ступінь – до (2,0±2,5) SD [12, 13]. При визначенні структурно-функціонального стану кісткової тканини (еластичність, щільність, якість, міцність кістки) визначали наступні параметри: швидкість поширення ультразвуку через кістку, яка залежить від її щільності та еластичності; широкосмугове ослаблення ультразвуку, яке відображає не тільки щільність кістки, а й кількість, розміри та просторову орієнтацію трабекул; індекс міцності кістки розраховували за стандартною методикою [14].

При виконанні дослідження застосовано вибірккові методи з обґрунтуванням репрезентативної кількості спостережень і методи варіаційної статистики з розрахунком середніх значень і похибок абсолютних ( $M \pm m$ ) і відносних ( $P \pm m$ ) величин, середньоквадратичного відхилення  $\sigma$  з оцінкою достовірності за t-критерієм Стьюдента на рівні не менше  $p < 0,05$  [15, 16]. В роботі дотримувались вимог міжнародних стандартів щодо погодженої участі, етичної складової та взяття біоматеріалу. Поточне повідомлення стосується аналізу узагальнених показників поширення та структури остеопенії за ступенем

тяжкості порушень кісткової тканини серед дітей, які постійно мешкають у Харкові.

**Результати та їх обговорення.** Загальна поширеність остеопенічних порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини серед дітей Харкова складає (25,1±1,8) % та коливається в залежності від віку та статі у межах від (22,8±3,3) % у дівчаток 13–16 років до (30,3±4,0) % у дівчаток 9–12 років. Звертає на себе увагу те, що серед цих дітей достовірно ( $p < 0,05$ ) більш поширеними варіантами є остеопенія I ступеня у (11,0±1,8) % та II – у (9,9±2,7) % у порівнянні з частотою остеопенічних порушень III ступеня [(3,8±0,7) %;  $p > 0,05$ ], що свідчить про необхідність удосконалення ранньої популяційної та клінічної діагностики та формування серед дітей і підлітків груп ризику розвитку дисметаболических порушень кісткової тканини.

Серед обстежених дітей частота випадків остеопенії III ступеня в стратифікованих групах коливається від (2,1±1,0) % серед хлопчиків 9–12 років до (6,9±1,8) % серед дівчаток 9–12 років. Серед молодших дітей частота випадків остеопенії дещо ( $p > 0,05$ ) перевищує відповідний показник у дітей 13–16 років.

Серед 260 обстежених дівчаток Харкова загальна поширеність остеопенії складає (26,1±2,5) %; серед дівчаток 9–12 років поширеність дещо більша, ніж у віковій групі 13–16 років – (30,3±4,0) та (23,5±2,4) % відповідно,  $p < 0,05$ . Слід також зазначити, що у молодшій віковій групі хлопчиків виявлена більша поширеність остеопенії I ступеня – (12,1±3,8) % та найменша – остеопенії III ступеня – (2,1±1,7) %, тоді як у старшій віковій групі співвідношення між показниками поширення цих варіантів остеопенії було меншим.

Серед 256 обстежених хлопчиків загальна поширеність остеопенії складає (24,3±2,7) %. Дещо більша поширеність серед дітей віком 9–12 років – (27,3±2,8) % та структурно на 83,6 % складається із варіан-

тів остеопенії I–II ступеня. У структурі поширеності остеопенії в групі дітей 13–16 років зростає питома вага варіантів остеопенії I–II ступеня до 85,6 % за рахунок легких варіантів, що свідчить про накопичувальний характер остеопенічних порушень у підлітковому віці.

Розглядаючи рівень поширеності остеопенії в якості похідної переважно екологічної ситуації в конкретних районах і маючи на меті визначення найбільш «піддатливих» для формування остеопенії прошарків дитячого населення, ми ранжували показники поширення остеопенії в стратифікованих групах дітей. Згідно з узагальненим показником (табл. 2) пріоритетними групами для клініко-епідеміологічної верифікації та моніторингу ситуації визначені (перші два рангових місця): дівчатка у віці 9–12 років,

Таблиця 2. Поширеність остеопенії та окремих варіантів її тяжкості серед дітей стратифікованих популяційних груп, які постійно мешкають у м. Харкові, ( $P \pm t$ ) %

Стратифікована популяційна група дітей	Поширеність варіантів тяжкості остеопенії			Загальна поширеність остеопенії
	I ступінь	II ступінь	III ступінь	
Хлопчики 9–12 років	12,1±3,8	9,9±2,7	2,1±1,0	24,1±3,8
Дівчатка 9–12 років	12,0±3,8	11,5±2,9	6,9±1,8	30,3±4,0
Разом діти 9–12 років	12,0±2,7	10,7±2,0	4,5±1,1	27,3±2,8
Хлопчики 13–16 років	9,1±3,4	11,4±2,9	4,1±1,4	24,7±3,7
Дівчатка 13–16 років	11,1±3,3	8,9±2,3	2,8±1,1	22,8±3,3
Разом діти 13–16 років	10,1±2,4	10,0±1,8	3,4±0,9	23,5±2,4
Хлопчики у цілому	10,5±2,6	10,7±2,0	3,1±0,9	24,3±2,7
Дівчатка у цілому	11,5±2,5	9,9±1,8	4,7±1,0	26,1±2,5
У цілому	11,0±1,8	9,9±2,7	3,8±0,7	25,1±1,8

хлопчики у віці 13–16 років. Для встановлення впливу поширення остеопенії на рівень популяційного здоров'я застосовано інформаційно-ентропійну оцінку внеску фактора [17].

Модифікований спосіб відноситься до медицини, зокрема педіатрії та профілактичної медицини, а також до організаційних технологій медико-санітарної допомоги населенню первинного, вторинного та третинного рівня. Спосіб дозволяє забезпечити моніторинг популяційного здоров'я дітей та підлітків і може використовуватись у системі оцінки ефективності програм профілактичного впливу, зокрема для оцінки ефективності профілактики порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей.

Згідно з методикою [18] враховуються показники поширеності остеопенії за попередньо визначений термін з урахуванням їх вікостатевої асоціації, після чого оцінюється рівень популяційного здоров'я дітей та під-

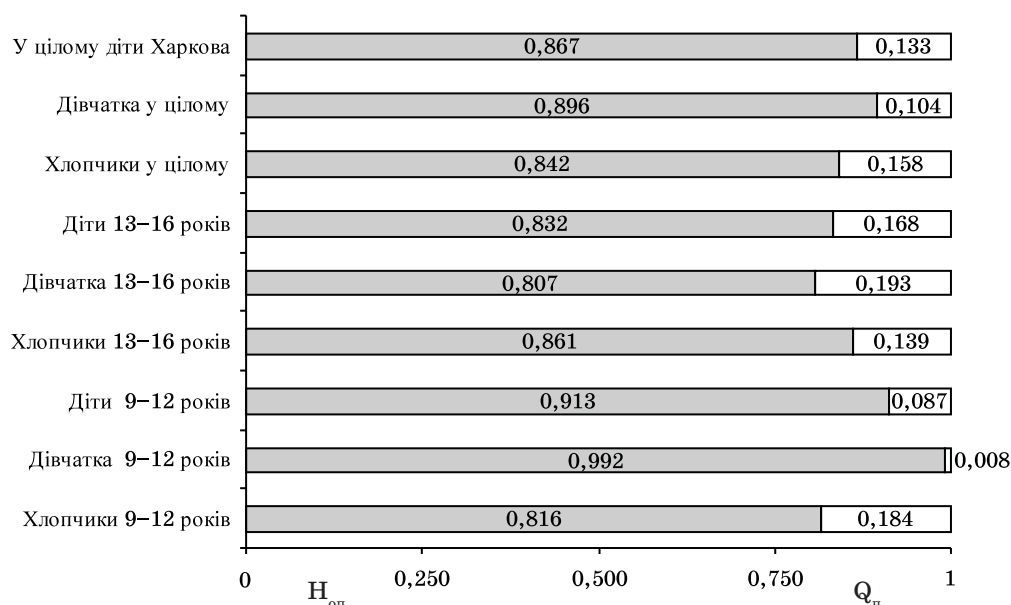
літків із урахуванням ступеня остеопенії та вікостатевої приналежності з використанням формули  $H_{\text{он}} = -k_n \log_2 k_n$ , де  $H_{\text{он}}$  – показник ентропії здоров'я стратифікованої за ознакою віку та статі популяційної групи дітей чи підлітків;  $k_n$  – показник частоти (у частках одиниці) остеопенії у стратифікованій за ознакою віку та статі популяційній групі.

Базуючись на принципах теорії клініко-інформаційних систем, розрахували показники популяційної ентропії здоров'я дітей внаслідок порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини різного ступеня (рисунок). Із урахуванням інформаційної природи показників популяційної ентропії нами системно досліджено вплив частоти остеопенії на рівень профілактичного потенціалу у стратифікованих групах дитячого населення Харкова.

Застосовавши опрацьовану методику та розрахувавши абсолютні інформаційні показники окремих стратифікованих груп дітей Харкова, ми оцінили потенціал здоров'я за інформаційним критерієм (табл. 3). Найменший потенціал популяційного здоров'я, пов'язаного з поширенням остеопенії, відмічено у дівчаток 9–12 років та хлопчиків 13–16 років. Водночас випадки остеопенії III ступеня формують максимальні значення ентропії популяційного здоров'я в групі дівчаток 9–12 років та відповідно зменшують показник популяційного здоров'я дітей цієї групи.

#### Висновки

1. Загальна поширеність остеопенічних порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини серед дітей Харкова складає (25,1±1,8) % та коливається залежно від віку і статі від (22,8±3,3) % у дівчаток 13–16 років до (30,3±4,0) % у дівчаток 9–12 років.



Показник популяційної ентропії ( $H_{оп}$ , біт) внаслідок остеопенії та потенціал популяційного здоров'я ( $Q_{п}$ , біт) у стратифікованих групах дитячого населення м. Харкова

Таблиця 3. Абсолютні інформаційні показники популяційного здоров'я дітей адміністративних районів м. Харкова, біт

Стратифікована популяційна група дітей	Популяційна інформативність варіантів тяжкості остеопенії			$H_{оп}$	$Q_{п}$
	I ступінь	II ступінь	III ступінь		
	$-k_I \log_2 k_I$	$-k_{II} \log_2 k_{II}$	$-k_{III} \log_2 k_{III}$		
Хлопчики 9–12 років	0,369	0,330	0,117	0,816	0,184
Дівчатка 9–12 років	0,367	0,359	0,266	0,992	0,008
Разом діти 9–12 років	0,367	0,345	0,201	0,913	0,087
Хлопчики 13–16 років	0,315	0,357	0,189	0,861	0,139
Дівчатка 13–16 років	0,352	0,311	0,144	0,807	0,193
Разом діти 13–16 років	0,334	0,332	0,166	0,832	0,168
Разом хлопчики	0,341	0,345	0,155	0,842	0,158
Разом дівчатка	0,359	0,330	0,207	0,896	0,104
Усі діти	0,350	0,338	0,179	0,867	0,133

Примітка.  $k$  – відповідні показники поширення остеопенії (у частках одиниці);  $H_{оп}$  – показник ентропії популяційного здоров'я при різних варіантах тяжкості остеопенії;  $Q_{п}$  – потенціал здоров'я популяційної групи ( $Q_{п} = 1 - H$ ).

2. Найбільш вразливими щодо формування порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини є дівчатка 9–12 років, серед яких частота остеопенії III ступеня складає  $(30,3 \pm 4,0) \%$ , що формує максимальну ентропію популяційного здоров'я і відповідно найменший профілактичний потенціал.

3. Показники поширення остеопенії по стратифікованих групах можна застосовувати в якості критеріїв оцінки профілактичного

потенціалу дітей великих промислових міст у комплексному взаємозв'язку з традиційними показниками здоров'я населення.

Подальшими перспективними напрямками дослідження порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини серед стратифікованих груп дітей слід вважати вивчення взаємозв'язків між показниками мікроелементного гомеостазу, аліментарним забезпеченням нутрієнтного гомеостазу та соматичною патологією. Такий під-

хід дозволить визначити фактори та умови формування остеопенії з обґрунтуванням

індикаторів моніторингу здоров'я дітей та підлітків і діагностичних критеріїв.

### Література

1. Поворознюк В.В. Остеопороз у населення України: фактори ризику, клініка, діагностика, профілактика та лікування: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. К., 1998. 36 с.
2. Цейтлин О.Я. Эпидемиология остеопороза. Вестник РАМН 2000; 3: 55–57.
3. Диагностика и консервативное лечение заболеваний и поврежденной опорно-двигательной системы: Справочник; В 8 кн. Кн. 1: Корж А.А., Дедух Н.В., Шевченко С.Д. Остеопороз. Харьков: Основа, 1995. 52 с.
4. Насонов Е.Л. Остеопороз в практике терапевта. Рус. мед. журн. 2002; 10, 6: 288–293.
5. Жилкин Б.А. Морфологическая характеристика минеральной фазы кости в норме, при старении и остеопорозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. 28 с.
6. Євтушенко О.О. Роль лонгітудинальних досліджень в оцінці структурно-функціонального стану кісткової тканини у людей різного віку. Проблеми остеології 1999; 2, 2: 61.
7. Поворознюк В.В. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей та підлітків України: дані ультраструктурної денситометрії. ПАГ 1999; 4: 154.
8. Поворознюк В.В., Лук'янова О.М., Віленський А.Б. Регуляція кальцій-фосфорного гомеостазу, формування кісткової тканини у дітей в нормі та при дії радіаційного чинника. ПАГ 2000; 1: 42–48.
9. Поворознюк В.В., Віленський А.Б., Григор'єва Н.В. Остеопенічний синдром у дітей та підлітків: фактори ризику, діагностика, профілактика: Метод. посібник. К., 2001. 27 с.
10. Пат. 9661У. Україна. Спосіб оцінки якості здоров'я популяційних груп населення. С.П. Шкляр, А.М. Біловол, І.М. Шинкар'єва. Опубл. 23.02.2005 р. Бюл. № 10.
11. Франке Ю., Рунне Г. Остеопороз. Пер. с нем. М.: Медицина, 1995. 304 с.
12. Остеопороз: епидемиологія, клініка, діагностика, профілактика і лікування: Монографія. Под ред. проф. Н.А. Коржа, проф. В.В. Поворознюка. Харьков: Золотые страницы, 2002. 648 с.
13. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Суханов А.В. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани. СПб.: Ольга, 1998. 68 с.
14. Пат. 625852. США. Estimation of change in bone mineral density and diagnosis of osteoporosis: Shiraki Masataka, Chen Jui-Tung, Morita Ikuo, Maruo Naoko; Заявл. 20.02.96; Опубл. 10.07.01; Приор. 23.02.95, № 7-035349 (Япония).
15. Большев Л.Н., Смирнов Н.В. Таблицы математической статистики. М.: Наука, 1983. 413 с.
16. Петрович М.Л., Данилович М.И. Статистическое оценивание и проверка гипотез на ЭВМ: математическое обеспечение прикладной статистики. М.: Наука, 1988. 410 с.
17. Шкляр С.П. Принципы и опыт информационного моделирования этиопатогенетических звеньев хронических заболеваний: Подготовка специалистов к работе в условиях открытых и компьютерных интегрированных технологий. Харьков: ХГАКУ, 1996: 169–176.
18. Пат. 62763 А. Україна. Спосіб оцінки потенціалу здоров'я. А.Я. Циганенко, М.П. Воронцов, С.П. Шкляр, Ю.А. Євтушенко, І.М. Шинкар'єва. Опубл. 15.12.2003. Бюл. № 12.

### ПОПУЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ И ТЯЖЕСТИ ОСТЕОПЕНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В СТРАТИФИЦИРОВАННЫХ ГРУППАХ ДЕТЕЙ БОЛЬШОГО ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА

*Т.В. Фролова, С.П. Шкляр*

На репрезентативной выборочной совокупности детей, постоянно проживающих в различных административных районах Харькова, исследовано структурно-функциональное состояние костной ткани и выявлены закономерности распространенности остеопении и вариантов ее тяжести. Установлены стратифицированные группы детей с повышенной частотой тяжелых остеопенических нарушений.

**Ключевые слова:** дети, остеопения, распространенность, тяжесть, денситометрия.

### REGIONAL-POPULATIVE ANALYSIS OF RATE AND SEVERITY OF OSTEOPENIC DISORDERS IN STRATIFIED GROUPS OF CHILDREN IN RURAL

*T.V. Frolova, S.P. Shklyar*

On a representative elective aggregate of the children, who constantly live in rural regions with different ecological characteristics, a structural-functional state of the bone tissue was examined and a pattern of the spread of osteopenia and variants of its severity was revealed. Stratified groups of children with a higher rate of severe osteopenic disorders were found out.

**Key words:** children, osteopenia, severity, spread, densitometry.

Поступила 08.12.05

## ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ ЛЕГКИМИ СОДЕРЖАНИЯ СЕРОТОНИНА В СИСТЕМНОМ КРОВОТОКЕ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

*В.А. Феклин, Гани М.М. Альфакави*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучали состояние функции легких у 40 детей дошкольного возраста, больных острой пневмонией. Определили повышение в артериальной крови таких детей концентрации серотонина, что является прогностически неблагоприятным признаком течения заболевания.

**Ключевые слова:** острая пневмония, серотонин, дети.

В настоящее время острая пневмония у детей продолжает занимать одно из ведущих мест в структуре заболеваемости детей разных возрастных групп. Истинная распространенность острой пневмонии среди детского населения Украины неизвестна. Но, согласно экспертной оценке, полагают, что она составляет от 4 до 20 случаев на 1000 детей в возрасте от 1 мес до 15 лет. Среди всех госпитализированных больных по поводу острой пневмонии новорожденные составляют менее 1 %; дети от 1 до 11 мес – 29 %; от 1 года до 5 лет – 50 %; старше 5 лет – 20 % [1]. Часто наблюдаются атипичные и тяжелые формы пневмоний, протекающие с легочными и внелегочными осложнениями, которые приводят к летальному исходу [2, 3].

Среди основных этиологических факторов, обуславливающих особенности течения и исходы пневмонии у детей, исследователи выделяют возрастающую роль анаэробной, грамотрицательной и внутриклеточной (*Chlamidia*, *Mycoplasma*, *Legionella*) микрофлоры, устойчивой ко многим антибиотикам. Среди патогенетических факторов, отягощающих течение и исход пневмоний у детей, выделяют системные внелегочные нарушения в виде гемодинамических нарушений, эндотоксикоза, полиорганной недостаточности, инфекционно-токсического шока и др. [4].

Развитие внелегочных осложнений большинство исследователей связывают с нарушением газообменной функции – гипоксией и гиперкапнией. В то же время влияние негазообменной функции легких на регуляцию содержания серотонина при острой пневмонии как у детей, так и у взрослых в литературе отражено недостаточно. Изучение состояния негазообменной функции легких при острой пневмонии у детей является актуальной проблемой, так как данная функция легких во многом определяет гомеостаз артериальной крови – «артериальный вход» [5, 6].

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния негазообменной функции легких по регуляции серотонина в системном кровотоке у детей, больных острой пневмонией.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 40 детей (23 мальчика и 17 девочек) дошкольного возраста, больных острой пневмонией. Контрольную группу составили 10 здоровых детей. Согласно клиническим рекомендациям [4], у 28 детей установлена односторонняя сегментарная пневмония (1-я группа), у 12 – двусторонняя полисегментарная пневмония (2-я группа). По степени поражения легких и тяжести состояния больные дети нуждались в наблюдении и лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Специальная программа исследования, наряду с общеклиническими стандартными обследованиями, включала определение концентрации серотонина в венозной и артериальной крови по методу Colin and Tor. В качестве оценки метаболической функции легких использовали коэффициент элиминации  $K_{эл}$ , рассчитанный по формуле

$$K_{эл} = \frac{K_a}{K_{в-а}} \times 100 \%,$$

где  $K_a$  – концентрация серотонина в артериальной крови;  $K_{в-а}$  – концентрация серотонина в венозной крови.

Нормативными показателями служили результаты исследования, полученные у 10 здоровых детей.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты, полученные при обследовании детей, больных острой пневмонией, приведены в таблице. Как видно из данных таблицы, у детей контрольной группы концентрация серотонина в артериальной крови была в 5,8 раза ниже, чем в венозной крови, то есть из венозной крови паренхимы легких элиминировалось 81,50 % серотонина. Иные данные

*Характеристика функции легких по регуляции концентрации серотонина в системном кровотоке у детей, больных острой пневмонией*

Группа детей	n	Концентрация серотонина в крови, ( $M \pm t$ ) нмоль/л		K <sub>эл</sub> , %
		венозной	артериальной	
С односторонней острой пневмонией (1-я)	28	162,80±26,30	50,27±3,01	69,10
С двусторонней острой пневмонией (2-я)	12	208,80±19,60	166,40±29,40	46,07
Контрольная	10	142,50±4,04	26,30±1,25	81,50

получены у детей 1-й группы. Так, по сравнению с контрольной группой у них отмечалось повышение концентрации серотонина в венозной крови и, что более важно, существенно повышалась его концентрация в артериальной крови, что в 1,9 раза превысило показатели в контрольной группе. Также значительно снизился коэффициент элиминации серотонина легкими ( $p < 0,01$ ) по сравнению с таковым контрольной группы. Это свидетельствует о том, что у детей с острой пневмонией нарушена элиминация легкими серотонина.

У детей с обширным воспалительным процессом легких (2-я группа) отмечается снижение регуляторной функции легких в 1,9 раза. При этом концентрация серотонина в артериальной крови этих детей превысила показатели концентрации в венозной крови в контрольной группе детей.

Изучение клинических симптомов заболевания у детей с повышенными концентра-

циями серотонина в артериальной крови показало следующее: у всех детей температура была повышена до фебрильных цифр, у 30 % отмечены сопорозные состояния, у 17,5 % – тремор конечностей, у 22,5 % – гиперрефлексия, у 60 % – мраморность кожных покровов, у 15 % детей – снижение диуреза. Подобный синдромокомплекс свойствен так называемому «серотониновому синдрому», который относится к неотложным состояниям, угрожающим жизни больного.

#### **Выводы**

1. Установлена взаимосвязь между снижением способности легких к элиминации серотонина у детей с воспалительным процессом и повышением концентрации серотонина в артериальной крови.

2. Установлено, что повышение концентрации серотонина в артериальной крови сопровождается внелегочной симптоматикой, свойственной «серотониновому синдрому».

#### **Литература**

1. Pirez M.C., Martinez O., Ferrari A.M. et al. Standart case management of pneumonia in hospitalized children in Uruguay, 1997 to 1998. *Pediatr. Infect. Dis.* 2001; 20, 3: 283–289.
2. Чучалин А.Г. Пневмония – актуальная проблема медицины. *Терап. архив* 1997; 67, 3: 3–7.
3. Зуга М.В., Невзорова В.А., Калиниченко С.Г. и др. Современный подход, диагностика и лечение острой пневмонии. *Пульмонология* 1996; 1: 68–71.
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых пневмоний у детей. Под ред. В.Г. Майданника. К., 2002. 106 с.
5. Мостовой Ю.М. Вопросы диагностики и лечения атипичных пневмоний. *Фармновости* 1998; 3–4: 9.
6. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А. Новый подход к классификации и лечению пневмоний. *Фармновости* 1998; 3–4: 3–7.

#### **ОСОБЛИВОСТІ РЕГУЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЯМИ ВМІСТУ СЕРОТОНІНУ В СИСТЕМНОМУ КРОВОТОЦІ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРУ ПНЕВМОНІЮ**

**В.О. Фьоклін, Гані М.М. Альфакаві**

Вивчали стан функції легень у 40 дітей дошкільного віку, хворих на гостру пневмонію. Визначили підвищення в артеріальній крові цих дітей концентрації серотоніну, що є прогностично несприятливою ознакою перебігу захворювання.

**Ключові слова:** гостра пневмонія, серотонін, діти.

#### **PECULIARITIES REGULATION OF SEROTONINE IN SYSTEM OF BLOOD CIRCULATION IN CHILDREN WITH ACUTE PNEUMONIA**

**V.A. Feklin, Hany M.M. Alfaqawi**

The function of lung's of 40 children of preschool years age with acute pneumonia is studied. It is determined the increase in concentration of the serotonine in arterial blood such children, that is the unfavourable sign of the clinical course of diseases in children.

**Key words:** acute pneumonia, serotonine, children.

*Поступила 20.12.05*

# ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ, ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

## КЛІНІКО-БІОХІМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЦИКЛОФЕРОНУ ТА МАГНІТОЛАЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

*В.М. Козько, В.Г. Ткаченко*

*Харківський державний медичний університет*

Вивчено клінічні прояви, визначено активність ферментів сироватки крові у хворих на маніфестну форму ХГС при різноманітних способах лікування. У хворих, які отримували циклоферон у поєднанні з магнітолазерним опроміненням у проекції печінки, досягнуто найвищу терапевтичну ефективність.

**Ключові слова:** *хронічний гепатит С, клініка, ферменти, циклоферон, магнітолазерна терапія.*

Біохімічні зміни при хронічному гепатиті С (ХГС) розпочали вивчати порівняно недавно. Перші отримані результати показали, що у сироватці крові хворих на ГС виявляються інші закономірності змін аланінамінотрансферази (АлАТ), ніж при гепатиті В [1]. Так, активність АлАТ може бути нормальною при гістологічних змінах, які спостерігаються у вигляді запалення, фіброзу, при позитивних результатах індикації маркерів HCV-інфекції. Отже, у хворих на ХГС про патологію печінки свідчать не лише підвищені значення активності АлАТ, але й нормальні [2]. При ХГС можливості печінки як дезінтоксикаційного органу знижені. До розладів її функції приєднуються численні порушення функцій інших органів, змінюються процеси обміну, розвивається та прогресує «метаболічна інтоксикація» [3].

На сьогодні питання лікування хворих на ХГС залишається актуальним. Застосування препаратів рекомбінантного інтерферону визнано найефективнішим у порівнянні з іншими способами лікування, але не позбавлено ряду негативних сторін: така терапія вважається «важкою», тому що викликає у хворих значний відсоток побічних реакцій, а досягнутий терапевтичний ефект часто обривається рецидивом, курс лікування є занадто коштовним для пересічного громадянина України [4].

Альтернативою або доповненням інтерферотерапії є призначення індукторів його синтезу [5]. Дослідженнями останніх років доведена ефективність комбінованого застосування різних груп препаратів, у тому числі й немедикаментозних, що дозволило збільшити кількість позитивних відповідей на терапію та

позбутися при цьому багатьох недоліків, властивих хіміотерапевтичним засобам.

Одним із основних напрямків досліджень, за рішенням конференції-консенсусу по ГС (США, 2002 р.), було визнано необхідність оцінити ефективність застосування способів і засобів альтернативної та нетрадиційної медицини в лікуванні хворих на HCV-інфекцію [6]. Системний характер патології, викликані збудником HCV-інфекції, диктує необхідність застосування комплексного підходу при розробці схем лікування хворих.

**Матеріал і методи.** Обстежено 153 хворих на HCV-інфекцію віком від 15 до 63 років, які були госпіталізовані до обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова в 1998–2002 рр. Комплексне дослідження дозволило у 135 (88,2 %) хворих діагностувати ХГС, у 8 (5,2 %) – гострий ГС, у 10 (6,6 %) – цироз печінки, асоційований з HCV.

Діагноз ХГС встановлювався на підставі Міжнародної класифікації хвороб печінки (1994), комплексу серологічних маркерів імунферментним методом: anti-HCV (не менше двох разів з інтервалом 6 міс), anti-HCV-IgM (розцінювалося як загострення або маніфестація ХГС), anti-HCV-core/NS3/NS4 (розцінювалося як хронізація гепатиту) та визначення РНК у сироватці крові якісним методом у полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР).

Ефективність лікування було вивчено у 99 хворих на маніфестну форму ХГС, яких в залежності від способу лікування розподілили на три групи. До I групи увійшло 28 хворих, які отримували звичайно прийняте при вірусному гепатиті патогенетичне лікування; II групу склав 41 хворий, у лікуванні

яких, крім патогенетичних засобів, застосовували індуктор ендogenous інтерферону – циклоферон (ЦФ); III групу склали 30 хворих, яким в комплексному лікуванні застосовували ЦФ у поєднанні з магнітолазерною терапією (МЛТ) за розробленою нами методикою. Між сформованими групами не було достовірної різниці за віком, статтю, тривалістю та тяжкістю хвороби, що дозволило оцінити виявлені зміни досліджених показників при відповідних способах лікування. ЦФ призначали за схемою: одноразова доза – 2,0 мл 12,5% -вого розчину числом 10 на курс лікування. На 1-шу і 2-гу добу – внутрішньовенно з наступним внутрішньом'язовим або внутрішньовенним введенням на 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 тижні. МЛТ застосовували у поєднанні з ЦФ. Курс МЛТ складав 5–10 процедур. Джерелом постійного магнітного поля і низькоінтенсивного лазерного опромінення був фізіотерапевтичний пристрій АМЛТ-01. Інтенсивність магнітної індукції у робочій площині головки випромінювання площею 2,5 см<sup>2</sup> становила 31 мТл. Щільність потужності інфрачервоного лазерного випромінювання – 1,6 мВт/см<sup>2</sup>, довжина хвилі – 0,83–0,85 мкм. Черезшкірне опромінення у хворих виконували в безперервному режимі генерації з трьох полів послідовно, тривалістю 2 хв на одне поле в проекції печінки: у правому підребер'ї по середньоключичній лінії знизу вгору; у епігастральній ділянці паралельно правій реберній дузі; у міжреберному проміжку на середині вертикального розміру (за Курловим) правої долі печінки, паралельно міжреберному проміжку.

З метою визначення та спостереження в динаміці хвороби функціонального стану печінки (інтенсивність запалення, цитолізу, біоенергетичних процесів) та оцінки ефективності лікування вивчали ферментний спектр сироватки крові: активність АлАТ, аспаратамінотрансферази (АсАТ), гама-глутаміл-транспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), креатинфосфокінази (КФК), сорбітолдегідрогенази (СДГ), лейцинамінотранспептидази (ЛАП), лактатдегідрогенази (ЛДГ) за уніфікованими методами [7].

**Результати та їх обговорення.** Серед 135 хворих на ХГС у 125 (92,6 %) відмічалася маніфестна форма: у 102 (81,6 %) з них – легкий перебіг хвороби, у 23 (18,4 %) – середньотяжкий. У 10 (7,4 %) хворих була латентна форма ХГС.

Початок хвороби був переважно поступовим. Від часу появи перших проявів гепатиту і до госпіталізації проходило від 2 до 55 діб, у середньому (9,0±0,6) діб. У 133 (98,5 %) хворих відмічалася гепатомегалія. При пальпації щільна консистенція печінки визнача-

лася у 47 (34,8 %), неприємні відчуття в місці локалізації органа – у 65 (48,1 %), біль – у 31 (23,0 %). Збільшення розміру селезінки виявлено у 32 (23,7 %) осіб. Загальна слабкість спостерігалася у 101 (74,8 %) обстеженого, жовтяниця очей та шкіри – відповідно у 60 (44,4 %) і 58 (43,0 %), темний колір сечі – у 46 (34,1 %). У половини обстежених спостерігався диспептичний синдром у вигляді зниження або відсутності апетиту (відповідно 45,9 і 11,9 %), нудоти (16,3 %), тяжкості або болю в правому підребер'ї (відповідно 34,1 і 21,5 %) та інших проявів.

Із урахуванням епідеміологічних даних і встановлення імовірної точки відліку часу з моменту інфікування вірусом ГС середня тривалість захворювання у обстежених склала (5,5±0,8) років з коливаннями від 0,5 до 28 років. У основній кількості хворих (70,2 %) вона була в межах від 5 до 10 років, у чотирьох – понад 20 років.

У 99 хворих на маніфестну форму ХГС вивчили клінічні прояви та біохімічні показники при різних способах лікування. Лабораторні дослідження в стаціонарі проводили двічі: у перші 6 діб з часу госпіталізації та протягом 3 діб після закінчення відповідного курсу лікування.

Після лікування основні клінічні прояви гепатиту серед хворих III групи порівняно з I та II відмічалися рідше, а такі симптоми, як загальна слабкість, зниження апетиту, біль або тяжкість в епігастрії, темний колір сечі, повністю зникали. Застосування у хворих МЛТ у поєднанні з ЦФ виявилось ефективнішим порівняно із патогенетичним лікуванням або лікуванням одним ЦФ (рис. 1). Про це свідчить зменшення у цих хворих тривалості основних клінічних проявів гепатиту. При аналізі клінічних показників обстежених в процесі лікування отримано наступні результати: у хворих III групи – менша тривалість слабкості, сухості у роті, зниження апетиту, болю в епігастрії, свербіжу та жовтяниці шкіри, темного кольору сечі. Отже, поєднане застосування ЦФ та МЛТ проявлялося швидшою регресією основних проявів астеновегетативного, диспептичного, больового та жовтяничного синдромів. Застосування МЛТ у поєднанні з ЦФ позитивно позначилося на розмірах печінки і селезінки, нормалізація або тенденція до нормалізації яких частіше спостерігалася у хворих III групи.

Дослідженням ферментного спектра в сироватці крові хворих на маніфестну форму ХГС виявлено підвищення рівня активності АлАТ у 74,3 % хворих, АсАТ – у 68,0 %, ГГТП – у 59,3 %, ЛФ – у 54,3 %, КФК – у 24,5 %, ЛДГ – у 74,8 %, ЛАП – у 60,0 % і СДГ – у 68,6 % хворих. До лікування ста-

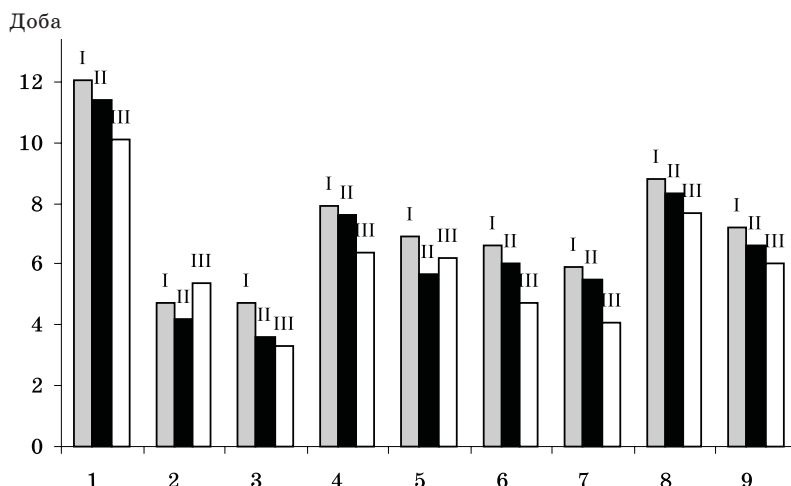


Рис. 1. Тривалість основних клінічних симптомів у хворих на ХГС при різних способах лікування: I – патогенетичне лікування, II – ЦФ, III – ЦФ+МЛТ; 1 – загальна слабкість, 2 – підвищення температури, 3 – сухість у роті, 4 – зниження апетиту, 5 – біль у правому підребер'ї, 6 – біль в епігастрії, 7 – свербіж шкіри, 8 – темний колір сечі, 9 – жовтяниця шкіри

тистично значущої різниці між відповідними показниками в групах співставлення не було ( $p > 0,05$ ), що дозволило оцінити ферментний спектр сироватки крові у хворих при різних способах лікування. Динаміка актив-

ності ферментів зображена на рис. 2. Виявлено підвищення ефективності лікування хворих на маніфестну форму ХГС при застосуванні ЦФ та МЛТ порівняно з одним ЦФ або з патогенетичним лікуванням.

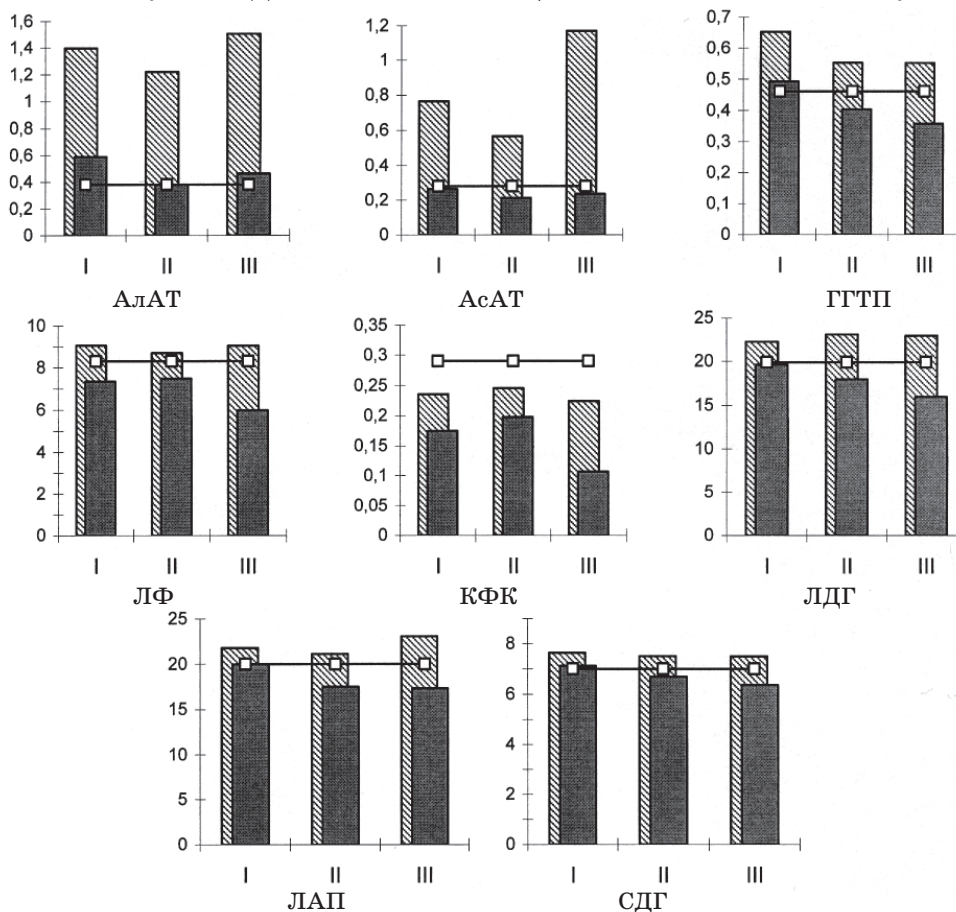


Рис. 2. Активність ферментів сироватки крові у хворих (мккат/л) на ХГС до і після лікування: I, II, III – групи хворих; заштрихований стовпчик – до лікування, чорний стовпчик – після лікування, відрізок – контрольних величин

Біохімічні зміни при ГС мають свої особливості. Активно вивчаються біохімічні основи фіброгенезу та «метаболічної інтоксикації» у хворих на ХГС, взаємозв'язки метаболічних та імунних процесів у патогенезі цього захворювання, розглядається можливість застосування комплексу біохімічних показників для характеристики активності процесу в печінці та різних стадій фіброгенезу, формування цирозу і гепатоцелюлярної карциноми («біохімічна біопсія печінки»).

#### Висновки

Пошкодження печінки, органа з інтегруючою біохімічною функцією, призводить до вторинних розладів багатьох органів і систем організму, що, зокрема, проявляється «метаболічною інтоксикацією», а тому необхідно застосовувати комплексний підхід у лікуванні хворих на ХГС.

#### Література

1. *Громашевская Л.Л.* Биохимические исследования при гепатите С: решенные и нерешенные вопросы. Лаб. диагностика 1998; 3: 3–9.
2. *Alberti A., Chemello L., Benvegna L.* Natural history of hepatitis C. J. Hepatology 1999; 31: 17–24.
3. *Громашевская Л.Л.* Вирусные гепатиты В и С как полиорганный, системный патология. Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. К., 2001: 97–101.
4. *Вовк А.Д., Архипенко О.Б.* Поєднане застосування урсодезоксихолевої кислоти (урсофальку) і рекомбінантного інтерферону- $\alpha 2$  в процесі лікування хронічного гепатиту С. Сучасна гастроентерологія 2002; 4 (10): 63–66.
5. *Руденко А.А., Вовк А.Д., Боброва И.А. и др.* Циклоферон в лечении заболеваний инфекционной природы. К., 2000. 24 с.
6. Гепатит С: консенсус 2002: Нац. институт здоровья США, 2002. 16 с.
7. *Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др.* Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. 368 с.

#### КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОФЕРОНА И МАГНИТОЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

*В.Н. Козько, В.Г. Ткаченко*

Изучены клинические проявления, определена активность ферментов сыворотки крови у больных манифестной формой ХГС при различных способах лечения. У больных, получавших циклоферон в сочетании с магнитолазерным облучением в проекции печени, достигнута наивысшая терапевтическая эффективность.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, клиника, ферменты, циклоферон, магнитолазерная терапия.

#### CLINICAL AND BIOCHEMICAL EFFECTIVENESS OF CYCLOPHERON AND MAGNETOLAZER EXPOSURE COMBINATION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

*V.N. Kozko, V.G. Tkachenko*

Clinical manifestations, enzymes activity in serum of blood of patients with manifest form of chronic hepatitis C depending on method of treatment were studied. Maximal therapeutic efficacy in patients, that were taken cyclopheron in combination with magnetolazer exposure of liver projection was achieved.

**Key words:** chronic hepatitis C, clinic, enzymes, cyclopheron, magnetolazer therapy.

Поступила 10.11.05

## ВПЛИВ БАГАТОРІЧНОЇ ВАКЦИНОПРОФІЛАКТИКИ НА ІНТЕНСИВНІСТЬ І ДИНАМІКУ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ ПАРОТИТНОЇ ІНФЕКЦІЇ

*І.П. Колеснікова*

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

Зроблено ретроспективний епідеміологічний аналіз захворюваності на епідемічний паротит за весь період специфічної профілактики даної інфекції в Україні (1982–2004 рр.). Показано, що вакцинопрофілактика сприяла чотириразовому зниженню рівня захворюваності, подовженню тривалості міжепідемічного періоду до 10 років. Середній темп зниження захворюваності на епідемічний паротит за роки проведення імунопрофілактики склав 90,52 %. Підвищення рівня охоплення своєчасною протипаротитною вакцинацією та ревакцинацією до 99,2–99,8 % обумовило подальше зниження захворюваності.

**Ключові слова:** епідемічний паротит, захворюваність, охоплення протипаротитними щепленнями.

Епідемічний паротит має широке розповсюдження в усьому світі і, хоча як причина летальності в жодному з літературних джерел не згадується, становить серйозну загрозу здоров'ю населення. Наявність ускладнень, котрі призводять до тяжких наслідків (глухота, безпліддя, хронічний панкреатит, цукровий діабет, серозний менінгіт, менінгоенцефаліт, неврити окремих черепно-мозкових нервів тощо), а також тривале існування осередків паротитної інфекції, що дезорганізує роботу дитячих закладів, визначають велику соціально-економічну значущість епідемічного паротиту [1–4]. Отже, доцільність вакцинопрофілактики епідемічного паротиту є безперечною.

Одним з глобальних пріоритетів Програми ВООЗ «Health for All, XXI» є забезпечення рівня розповсюдженості епідемічного паротиту в Європейському регіоні до 2010 р. менш ніж 1 випадок на 100 тис. населення. Реалізація стратегії боротьби з епідемічним паротитом потребує удосконалення діючої системи епідеміологічного нагляду, для чого необхідно володіти інформацією про зміни у проявах епідемічного процесу під впливом багаторічної специфічної профілактики.

**Матеріал і методи.** З метою дослідження впливу специфічної профілактики на інтенсивність і динаміку епідемічного процесу паротитної інфекції в Україні вивчено:

- багаторічну динаміку захворюваності на епідемічний паротит на підставі статистичних річних звітів обласних СЕС, СЕС АР Крим, міст Києва та Севастополя «Звіт про окремі інфекційні захворювання» (форма 2-річна), що надходили до МОЗ України у 1982–2004 рр.;

- стан щепленості населення України проти епідемічного паротиту на підставі статистичних звітів обласних СЕС, СЕС АР Крим, міст Києва та Севастополя «Звіт про профілактичні щеплення» (форма 5-річна) та «Звіт про контингенти дітей і підлітків, яким здійснено щеплення проти інфекційних захворювань» (форма 6-річна), що надходили до МОЗ України у 1982–2004 рр.

При ретроспективному епідеміологічному аналізі проведено статистичну обробку абсолютних величин з обчисленням інтенсивних і екстенсивних показників захворюваності, проаналізовано інтервальні динамічні ряди з розрахунком темпу росту (зниження), темпу приросту (спаду), середнього темпу приросту (спаду) захворюваності. Статистична обробка результатів дослідження проведена з використанням критеріїв Стюдента–Фішера.

**Результати.** Початок проведення в Україні масової імунізації проти епідемічного паротиту в 1982 р. співпав з очікуваним підвищенням захворюваності на цю інфекцію, коли інтенсивний показник дорівнював 313,00 на 100 тис. населення. Того року щепленнями було охоплено 74,82 % дітей у 7 областях країни, тому темп спаду захворюваності наступного року дорівнював лише 16,93 % й інтенсивний показник знизився тільки до 260,00 на 100 тис. населення. У 1983 р. було вакциновано 86,45 % дітей вже в 16 областях, що сприяло різкому зниженню показників захворюваності в 1984 р. до 91,60 на 100 тис. населення, тобто у 2,86 рази в порівнянні з попереднім роком.

До 1985 р. протипаротитними щепленнями було охоплено вже всі області України

(план вакцинопрофілактики у 1984 р. виконано на 97,80 %, у 1985 р. – на 91,27 %), відповідно зменшилася на 35,26 % і кількість захворілих на дану інфекцію – до 59,30 на 100 тис. населення. Однак наступні два роки, незважаючи на те, що план профілактичних щеплень виконувався на 98,18–100,90 %, рівень захворюваності зріс спочатку на 18,38 % (до 70,20 на 100 тис. населення), а у 1987 р. темпи приросту захворюваності склали вже 57,39 % й інтенсивний показник досяг 110,49 на 100 тис. населення. Можливо, це було пов'язано з низькою імуногенністю вакцини або з порушеннями «холодового ланцюга» при транспортуванні та зберіганні препарату. З 1988 р. почалося поступове зниження кількості захворілих на паротитну інфекцію, яке тривало 5 років. Спочатку темпи спаду захворюваності були незначними: 5,77 % – у 1988 р., 2,21 % – у 1989 р., інтенсивні показники зменшилися до 104,11 та 101,81 на 100 тис. населення відповідно. Наступні три роки на тлі підвищення питомої ваги щеплених з 80,81 % у 1990 р. до 90,16 % у 1991 р. та 96,48 % у 1992 р. темпи спаду чисельності хворих на паротит були більш суттєвими – 29,68; 43,27 та 30,31 % відповідно. Отже, показники захворюваності знизилися у 1990 р. до 71,59, у 1991 р. до 40,61 і у 1992 р. до 28,30 на 100 тис. населення. Але з 1993 р. через економічні негаразди та нестачу вакцини щепленість дитячого населення зменшилася до 92,90 %, і у 1994 р. вже спостерігалось підвищення інтенсивних показників захворюваності до 30,88 на 100 тис. населення (темп приросту склав 9,12 %). Протягом наступних трьох років протипаротитною вакцинацією було охоплено лише третину дітей, які підлягали щепленню: 33,87 % у 1994 р., 27,78 % у 1995 р. та 31,90 % у 1996 р., що й обумовило черговий підйом захворюваності, який тривав 5 років. Інтенсивний показник підвищився у 1994 р. до 49,2 на 100 тис. населення, темп приросту був таким само значним, як і під час попереднього підйому, і склав 59,33 %. У 1995–1996 рр. швидкість зростання рівня захворюваності була майже однаковою – 43,76 та 42,66 % відповідно, показники захворюваності зросли до 70,73 та 100,90 на 100 тис. населення. І хоча у 1997 р. план профілактичних щеплень було виконано вже на 61,16 %, а у 1998 р. – на 72,74 %, рівень захворюваності все збільшувався і досяг найвищих показників за період планової вакцинації – 147,50 на 100 тис. населення. У 1999 р. захворюваність різко знизилася до 67,78 на 100 тис. населення, темп спаду дорівнював 54,05 %. Того ж року показники щепленості були в межах 61,30 %,

але в Південному та Східному регіонах України для специфічної профілактики епідемічного паротиту вже почали застосовувати імпортовані високоімуногенні вакцини, і у 2000 р. рівень захворюваності зменшився ще на 20,83 % – до 54,12 на 100 тис. населення. У 2000–2001 рр. в Україні було щеплено проти епідемічного паротиту 81,60–87,59 % дітей другого року життя, крім того, у 2000 р. вакциновано ще 36,50 % дітей, які не отримали щеплення своєчасно, а в 2001 р. згідно з діючим Календарем профілактичних щеплень ревакциновано 17,11 % першокласників та 3,87 % 15-річних юнаків. Ці заходи сприяли подальшому зниженню захворюваності до 47,87 на 100 тис. населення у 2001 р. та 42,69 на 100 тис. населення у 2002 р. Темпи спаду в 2001 й 2002 рр. становили 11,54 та 10,82 % відповідно. Але в 2002 р. питома вага вакцинованих знизилася до 78,40 %, а ревакцинацію отримали лише 49,50 % 6-річних дітей та 22,20 % 15-річних юнаків. У 2003 р. ситуацію було виправлено: вакциновано 99,80 % дітей другого року життя та 62,70 % дітей старше двох років, ревакциновано 96,10 % 6-річних дітей та 49,80 % осіб, не ревакцинованих своєчасно. Отже, захворюваність на епідемічний паротит у 2003 р. знизилася до 27,53 на 100 тис. населення, темп спаду становив 37,50 %. У 2004 р. питома вага своєчасно вакцинованих проти паротиту дітей становила вже 99,20 %, крім того, було щеплено 75,20 % дітей віком старше двох років, ревакцинацію у 6 років отримали 99,80 % дітей, ще 82,90 % осіб ревакциновано проти епідемічного паротиту позапланово. Такі заходи зі специфічної профілактики паротитної інфекції сприяли зниженню захворюваності у 2,5 рази порівняно з 2003 р. Таким чином, у 2004 р. в Україні було зафіксовано найнижчий рівень захворюваності за весь період реєстрації епідемічного паротиту в нашій країні – інтенсивний показник за 12 міс 2004 р. склав 10,70 на 100 тис. населення.

Аналіз показників захворюваності на епідемічний паротит в Україні за умов проведення специфічної профілактики (1982–2004 рр.) показав, що збереглася притаманна даній інфекції періодичність підйомів і спадів захворюваності, лише збільшилася тривалість міжепідемічних періодів. Середня швидкість змін рівня захворюваності за всі роки спаду складала 19,27 %, а за роки підйому – 28,69 %. Рівень захворюваності під час епідемічних підйомів у 1,86–5,20 рази перевищував захворюваність у періоди спаду. Епідемічні підйоми захворюваності зареєстровано у 1987 р. (інтенсивний показник 110,49 на 100 тис. населення) та у 1998 р.

(інтенсивний показник 340,30 на 100 тис. населення), Слід зазначити, що захворюваність на епідемічний паротит під час останнього підйому перевищувала аналогічний показник попереднього епідемічного підйому на 33,50 %. Але навіть на висоті підйому захворюваність на епідемічний паротит в сучасних умовах в середньому була у 2 рази нижчою, ніж навіть під час спадів у доприщепний період ( $p < 0,05$ ).

З метою виявлення впливу вакцинопрофілактики епідемічного паротиту на показники захворюваності проведено обчислення темпів зниження та темпів спаду від базисного рівня. За базисний обрано рівень захворюваності 1982 р., коли в Україні було розпочато специфічну профілактику паротитної інфекції. Показники наочності представлено у таблиці. Як видно із даних таблиці, запровадження імунопрофілактики позитивно вплинуло на динаміку епідемічного процесу паротитної інфекції в Україні. З дру-

гої половини 80-х рр. кількість захворілих на паротит складала приблизно третину від рівня захворюваності 1982 р., а на початку 90-х рр. вплив заходів зі специфічної профілактики був ще більш наочним: у 1992–1993 рр. інтенсивні показники захворюваності склали лише 9,04–9,86 % від базисного рівня. Простежуються позитивні зміни й від введення до Календаря профілактичних щеплень вікових ревакцинацій проти епідемічного паротиту – в останні два роки темпи спаду захворюваності відносно показника 1982 р. становили 91,20–96,58 %, а рівень захворюваності складав 8,80–3,42 % від базисного. Загалом за роки проведення імунопрофілактики середній темп зниження захворюваності на епідемічний паротит в Україні дорівнював 90,52 %, а середній темп спаду – 70,03 %.

**Обговорення результатів.** Аналізуючи епідемічний стан в Російській Федерації, Г.Г. Онищенко [5] відзначає, що високий рівень за-

*Захворюваність на епідемічний паротит в Україні у 1982–2004 рр.*

Рік	Захворюваність, на 100 тис. населення	Темпи при ланцюговій основі, %		Темпи при базисній основі, %	
		росту (зниження)	приросту (спаду)	росту (зниження)	приросту (спаду)
1982	313,00	122,27	+22,27	100,00	
1983	260,00	83,07	-16,93	83,07	-16,93
1984	91,60	35,23	-64,77	29,27	-70,73
1985	59,30	64,74	-35,26	18,95	-81,05
1986	70,20	118,38	+18,38	22,43	-77,57
1987	110,49	157,39	+57,39	35,3	-64,70
1988	104,11	94,23	-5,77	33,26	-66,74
1989	101,81	97,79	-2,21	32,53	-67,47
1990	71,59	70,32	-29,68	22,87	-77,13
1991	40,61	56,73	-43,27	12,97	-87,03
1992	28,30	69,69	-30,31	9,04	-90,96
1993	30,88	109,12	+9,12	9,87	-90,13
1994	49,20	159,33	+59,33	15,72	-84,28
1995	70,73	143,76	+43,76	22,6	-77,40
1996	100,90	142,66	+42,66	32,24	-67,76
1997	124,87	123,76	+23,76	39,89	-60,11
1998	147,50	118,12	+18,12	47,12	-52,88
1999	67,78	45,95	-54,05	21,65	-78,35
2000	54,12	79,85	-20,15	17,29	-82,71
2001	47,87	88,45	-11,55	15,29	-84,71
2002	42,69	89,18	-10,82	13,64	-86,36
2003	27,53	63,45	-36,55	8,80	-91,20
2004	10,70	38,87	-61,13	3,42	-96,58

хворюваності на епідемічний паротит обумовлений низьким охопленням щепленнями дітей віком до 2 років, який складає в цілому по країні лише 77,00 %, а в окремих регіонах навіть 60,00–65,00 %. Як наслідок цього, з середини 90-х рр. почалося зростання захворюваності, почастишали спалахи паротитної інфекції у школах, став тяжчим перебіг хвороби. Автор вважає, що з метою зниження захворюваності на епідемічний паротит слід звернути увагу на своєчасність і збільшення охоплення вакцинацією (не менш ніж 95,00 %), а також щепити всіх школярів, які не хворіли на паротит та не були щеплені.

Вивчення характеристик епідемічного процесу паротитної інфекції в умовах проведення масової специфічної профілактики даної інфекції проводилося в окремих регіонах Росії. В.А. Янович [6] відзначає, що в Єврейській автономній області (Російська Федерація) у доприщепний період показники захворюваності на епідемічний паротит коливалися в межах 1404,40–219,10 на 100 тис. населення з чітко визначеною 5-річною циклічністю, після початку в 1986 р. масової імунізації інтенсивні показники знизилися до 46,6 на 100 тис. населення у 1995 р. В.В. Зверев [7] наводить дані про захворюваність на епідемічний паротит в декількох регіонах Російської Федерації за 1991–1997 рр. Як показав аналіз, у Краснодарському краї у ці роки захворюваність на паротитну інфекцію коливалася в межах 9,5–12,7 на 100 тис. населення, інтенсивні показники були нижче, ніж у середньому по країні в 3,2 раза. А у Воронежській області всі ці 7 років захворюваність на паротит перевищувала середньоросійські показники у 2 рази. У Москві протягом того ж часу динаміка інтенсивності паротитного епідемічного процесу істотно не відрізнялася від такої по Росії: підйом почався у 1995 р., досягши в 1997 р. показника 64,10 на 100 тис. населення. Ще вищим був рівень захворюваності на епідемічний паротит в Карелії, Чувашії, Архангельській, Ленінградській, Псковській, Іванівській та Рязанській областях, де інтенсивні показники коливалися в межах 144,00–531,00 на 100 тис. населення. Відмінності в рівнях захворюваності пояснюються різницею у віковому та соціальному складі населення в окремих суб'єктах Федерації. А такі високі показники захворюваності пов'язані, на думку автора, з наявністю значної кількості сприйнятливих (близько 40,00 %) до паротиту осіб серед дітей дошкільного та молодшого шкільного віку як у Москві, так і в інших регіонах Росії. До аналогічних висновків дійшли і Н.С. Титова та співавт. [8], проаналізувавши захворюваність на епідемічний

паротит в Ямало-Ненецькому автономному окрузі в 1994–1996 рр., де інтенсивні показники склали 43,9–189,8 на 100 тис. населення, значно перевищуючи рівень захворюваності у сусідніх Архангельській та Тюменській областях і в країні в цілому.

Оцінка впливу масової імунізації на частоту захворювань на епідемічний паротит проводиться і в країнах дальнього зарубіжжя. Так, у Швейцарії з цією метою з 1986 р. збираються відомості про випадки епідемічного паротиту [9]. Рівень захворюваності на паротит у цій країні знизився в 1989–1990 рр. у 2,6 раза порівняно з 1986–1987 рр. (з 1,80 до 0,70 на 100 тис. населення). Однак спалахи паротитної інфекції, як і раніше, виникали в дитячих колективах, навіть з високим рівнем щепленості [10]. У 1992 р. у західній Швейцарії захворюваність на паротит набула характеру епідемії [11, 12]. Усього по Швейцарії в 1993 р. зареєстровано 1894 випадки паротиту, тобто мало місце майже п'ятиразове збільшення кількості захворілих у порівнянні з 1992 р., інтенсивний показник підвищився до 3,30. Половина хворих була раніше імунізована проти даної інфекції. Наступного 1994 р. захворюваність продовжувала зростати і досягла рівня 4,70 на 100 тис. населення [9]. На думку R. Casella et al. [13], вакцинація повинна розглядатись як важливий крок у зменшенні числа спалахів паротиту і можливої елімінації цієї хвороби в майбутньому.

У США після введення вакцинації проти епідемічного паротиту наприкінці 60-х рр. чисельність хворих на дану інфекцію зменшилася пропорційно збільшенню кількості штатів, у яких законодавством передбачалася обов'язкова протипаротитна імунізація. Зниження захворюваності реєструвалося вже з початку 1970-х рр. Мінімальною кількістю захворілих була у 1993 р. – 1692 випадки, тоді як у 1968 р. повідомлялося про 152209 випадків захворювання. Найнижчі показники захворюваності відзначалися в тих штатах, де законодавчо вирішеним був прийом до школи тільки щеплених дітей, а найвищі цифри захворюваності мали місце у тих штатах, у яких такі вимоги були відсутні. Після проведеного ретроспективного аналізу захворюваності на епідемічний паротит у США було запропоновано в обов'язковому порядку по всій країні приймати до школи тільки імунізованих дітей [14].

Аналогічні процеси відбуваються і в Хорватії. Обов'язкове щеплення проти епідемічного паротиту в 15-місячному віці було введено в цій країні у 1976 р. За 1976–1990 рр. зареєстровано дві епідемії паротиту. Перша виникла у 1977 р. через наявність значного

прошарку неімунних серед нещеплених контингентів. Інтенсивний показник захворюваності під час епідемії 1977 р. склав 434,70 на 100 тис. населення. Друга епідемія була в 1981 та 1982 рр., показники захворюваності дорівнювали відповідно 432,50 та 552,10 на 100 тис. населення [15].

Математичне моделювання сучасного епідемічного процесу паротитної інфекції, яке проведено N. Gau et al. [16], показало, що у Великобританії шкільні спалахи можуть стати звичайним явищем, можливі також спалахи в університетах і військових закладах, хоча загальна захворюваність на епідемічний паротит у Великобританії у порівнянні з доприщепним періодом знизилась істотно. Кількість госпіталізованих випадків паротиту зменшилася більш ніж у 12 разів і склала 0,20 на 100 тис. населення.

Узагальнюючи дані вітчизняної і закордонної наукової літератури, присвяченої

епідеміології епідемічного паротиту, слід зазначити, що масова імунопрофілактика даної інфекції сприяла значному зниженню захворюваності, зміні вікової структури захворілих.

#### Висновки

1. Запровадження специфічної профілактики епідемічного паротиту в Україні позитивно вплинуло на рівень та динаміку захворюваності на дану інфекцію: кількість захворілих знизилася в середньому в 4 рази порівняно з доприщепним періодом, середній темп спаду становив 70,03 %.

2. За умов проведення багаторічної специфічної профілактики паротитної інфекції тривалість міжепідемічного періоду подовжилася до 10 років.

3. Захворюваність на епідемічний паротит у сучасних умовах навіть на висоті підйому в середньому в 2 рази нижче, ніж у роки спадів у доприщепний період.

#### Література

1. Лыткина И.Н., Филатов Н.Н., Миронова В.Ф., Солодовников Ю.П. Эпидемический паротит в Москве: современные аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики. Эпидемиол. и инфекц. болезни 2001; 3: 11–13.
2. Ковалева А.Г., Беломеря Т.А., Сошенко И.И., Шаранов Н.Н. О современных особенностях эпидемического паротита в Донбассе и подходы к его профилактике. Вест. гиг. и эпидемиол. 1998; 2, 1 (3): 97–101.
3. Bajaj N.P., Rose P., Clifford-Jones R., Hughes P.J. Acute transverse myelitis and Guillain-Barre overlap syndrome with serological evidence for mumps viraemia. Acta Neurol. Scand. 2001; 104, 4: 239–242.
4. Endo A., Izumi H., Miyashita M. et al. Facial palsy associated with mumps parotitis. Pediatr. Infect. Dis. J. 2001; 20, 8: 815–816.
5. Онщенко Г.Г. Эпидемиологическая обстановка и основные направления борьбы с инфекционными болезнями в Российской Федерации за период 1991–1996 гг. Эпидемиол. и инфекц. болезни 1997; 3: 4–13.
6. Янович В.А. Результаты работы лечебно-профилактических учреждений Еврейской автономной области по профилактике инфекций у детей, «управляемых» вакцинацией. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1997; 3: 58–60.
7. Зверев В.В. Вакцинопрофилактика кори, краснухи и эпидемического паротита. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1998; 6: 48–52.
8. Тутова Н.С., Загарьянц А.И., Раенгулов Б.М. и др. Заболеваемость эпидемическим паротитом в Ямало-Ненецком автономном округе в условиях плановой вакцинопрофилактики. Эпидемиол. и инфекц. болезни 1999; 4: 25–29.
9. Matter H.C., Cloetta J., Zimmermann H. Measles, mumps, and rubella: monitoring in Switzerland through a sentinel network, 1986–94. Sentinella Arbeitsgemeinschaft. J. Epidemiology & Community Health 1995; 49, Suppl 1: 4–8.
10. Pascaud M.F., Hazeghi P., Bourquin M. et al. Ruckblick auf zwei Mumpsausbrüche. Sozial- und Präventivmedizin. 1995; 40, 2: 72–79.
11. Strohle A., Bernasconi C., Germann D. A new mumps virus lineage found in the 1995 mumps outbreak in western Switzerland identified by nucleotide sequence analysis of the SH gene. Archives of Virology 1996; 141, 3–4: 733–741.
12. Zach K., Nicoara C., Germann D. et al. Altersabhängige Seropravalenz von Masern-, Mumps- und Rotelnanti-körpern im Jahr 1996. Schweizerische Medizinische Wochenschrift. J. Suisse de Med. 1998; 128, 17: 649–657.
13. Casella R., Leibundgut B., Lehmann K., Gasser T.C. Mumps orchitis: report of a mini-epidemic. J. Urology 1997; 158, 6: 2158–2561.
14. van Loon F.P., Holmes S.J., Sirotkin B.I. et al. Mumps surveillance – United States, 1988–1993. MMWR CDC 1995; 44, 3: 1–14.
15. Bakasun V. Mumps in the region of Rijeka, Croatia. Europ. J. Epidemiology 1997; 13, 1: 117–119.
16. Gay N., Miller E., Hesketh L. et al. Mumps surveillance in England and Wales supports introduction of two dose vaccination schedule. Communicable Disease Report. Review 1997; 7, 2: 21–26.

**ВЛИЯНИЕ МНОГОЛЕТНЕЙ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ НА ИНТЕНСИВНОСТЬ И ДИНАМИКУ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПАРОТИТНОЙ ИНФЕКЦИИ*****И.П. Колесникова***

Выполнен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости эпидемическим паротитом за весь период специфической профилактики данной инфекции в Украине (1982–2004 гг.). Показано, что вакцинопрофилактика способствовала четырехкратному снижению уровня заболеваемости, увеличению длительности межэпидемического периода до 10 лет. Средний темп снижения заболеваемости эпидемическим паротитом за годы проведения иммунопрофилактики составил 90,52%. Повышение уровня охвата своевременной противопаротитной вакцинацией и ревакцинацией до 99,2–99,8% обусловило дальнейшее снижение заболеваемости.

**Ключевые слова:** *эпидемический паротит, заболеваемость, охват противопаротитными прививками.*

**INFLUENCE OF MANY-YEARS VACCINE-PREVENTION ON INTENSITY AND DYNAMICS OF EPIDEMIC PROCESS OF PAROTITIS INFECTION*****I.P. Kolesnikova***

Retrospective epidemiological analysis of epidemic parotitis morbidity for the period of 1982–2004 (the whole period of specific prevention of this infection) showed that vaccine-prevention promoted 4-fold reduction of the illness frequency and increase of the duration of the period between the epidemics up to 10 years. Mean rate of reduction in the illness incidence has made up 90.52%. A 99.2–99.8% increase of the level of timely vaccination and revaccination allowed reducing the illness frequency.

**Key words:** *epidemic parotitis, morbidity, scope of anti-parotitis vaccination.*

*Поступила 14.02.05*

## НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ШЕЙНОЙ МИГРЕНИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА*Е.К. Резниченко, О.А. Колодяжная**Харьковский государственный медицинский университет*

Приведены данные клинического, реоэнцефалографического и электроэнцефалографического исследования 47 лиц молодого возраста, страдающих шейной мигренью. Данные подтверждают существование шейной мигрени как самостоятельной нозологической единицы в структуре головной боли.

**Ключевые слова:** шейная мигрень, провоцирующие факторы, реоэнцефалография, электроэнцефалография.

Мигрень характеризуется как хроническое заболевание, проявляющееся периодическими приступами пульсирующей головной боли продолжительностью от 4 до 72 часов, как правило, односторонней локализации в лобно-височной области, которая сопровождается повышением чувствительности к свету, к звуку, а также тошнотой и иногда рвотой [1–3].

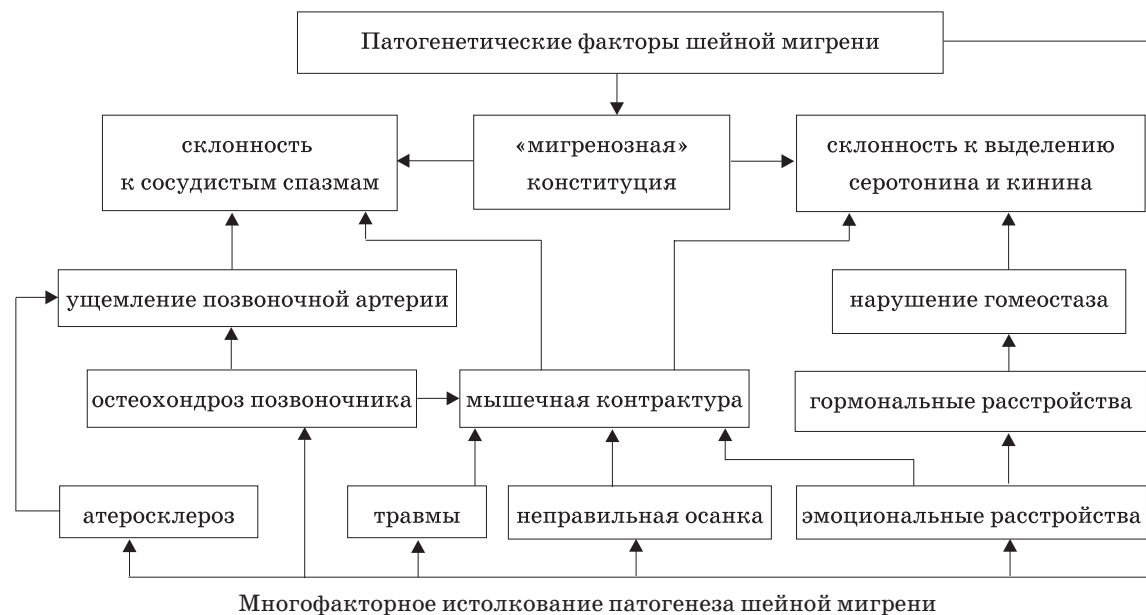
По мнению терапевтов, основной причиной этого заболевания является поражение сосудов и нарушение химических процессов в организме; психиатры объясняют мигрень изменением психического статуса пациента; аллергологи утверждают, что в основе мигрени лежит несоблюдение режима питания, а врачи-мануальщики ссылаются на деформацию позвоночного столба и вызванные ею патологические состояния типа остеохондроза и др. [1, 4].

Доказано, что приступы начинаются в молодом возрасте и часто имеют наследственный характер. Практически все люди (по данным мировой статистики 75–80 %) хотя бы один раз в жизни перенесли приступ мигрени. Чаще болеют женщины (соотношение женщин и мужчин 3 : 2 или 4 : 2), преимущественно в возрасте 18–30 лет [1, 5, 6]. Если приступы мигрени были у обоих родителей, риск заболевания потомков достигает 60–90 %, если приступы мигрени были у матери, риск заболевания составляет 45–72 %, у отца – 20–30 % [1, 6]. Нас заинтересовала проблема шейной мигрени как самостоятельного патологического процесса, который характеризуется головными болями, локализующимися в затылочной области и сопро-

вождающимися вегетативными, слуховыми, вестибулярными и зрительными симптомами [3, 6–9]. Это заболевание очень распространено и является одной из причин головной боли. К сожалению, в доступной литературе относительно шейной мигрени существуют разные точки зрения. Это касается и нозологии данного патологического процесса, и даже терминологии [10–17]. Название шейная мигрень имеет следующие синонимы: верхний симпатический шейный синдром, верхний шейный синдром, шейный синдром, задний шейный симпатический синдром Барре-Льеу, шейный вегетативно-корешковый синдром, cervicocephalgia, vertebralis syndrom, синдром позвоночного нерва, cephalgia spondylogenes.

В настоящее время первопричиной заболевания, по мнению многих ученых, занимающихся этой проблемой, является патология мышечно-суставного аппарата шейного отдела позвоночника (дегенеративные процессы, травмы, неправильная осанка), приводящая к вторичному повреждению симпатического периартериального нервного сплетения, тогда как ранее таковыми считали сосудистый фактор и психосоматическое расстройство [3, 10, 11]. Схематическое изображение многофакторности патогенеза шейной мигрени представлено на рисунке.

Целью нашего исследования явилось изучение клинических аспектов и электрофизиологических данных шейной мигрени у молодых людей – студентов Харьковского государственного медицинского университета, которые выявлялись активно методом опроса.



**Материал и методы.** Обследовано 47 студентов в возрасте от 18 до 22 лет (30 девушек и 17 юношей), страдающих шейной мигренью. Диагноз был поставлен на основании жалоб, неврологического статуса и данных дополнительных методов исследования – реоэнцефалографии (РЕГ) и электроэнцефалографии (ЭЭГ) на аппарате ДХ (Украина). Все исследования проводились на базе Харьковской областной клинической больницы. В группу обследуемых не включались лица с подозрением на дегенеративно-дистрофический характер процесса в шейном отделе позвоночника или краниовертебрального сочленения. Продолжительность заболевания у 60 % обследуемых не превышала 3 лет, у 26 % – болезнь длилась от 3 до 5 лет, у 14 % – от 5 до 10 лет. У 80 % обследуемых частота приступов отмечалась 1–2 раза в месяц, у остальных – 1–2 раза в 2–3 месяца.

**Результаты и их обсуждение.** Отмечено своеобразное распространение головной боли во время приступа: боль начиналась с затылочной области или области шеи и с течением времени распространялась на теменную и височную области. Многие пациенты, показывая локализацию боли, проводили ладонью от затылка до лба, как жест снятия шлема, описанный Ратнером, который характерен для шейной мигрени [3]. У 26 % пациентов головная боль была односторонней, у 40 % – двусторонней, у 34 % – двусторонней, но по интенсивности преобладала с одной стороны. Во время мигренозного приступа у 68 % пациентов головная боль носила постоянный характер с периодами резкого усиления; у 19 % головная боль была постоянной без усиления и ослабления и

у 13 % – возникала периодически приступообразно и вне этих периодов отсутствовала. Ряд обследуемых отмечали жгучую, пульсирующую головную боль, у 76 % она сопровождалась головокружением, у 19 % – шумом в ушах, у 40 % – светобоязнью, двоением перед глазами, у 12 % – пошатыванием при ходьбе, у 70 % – тошнотой. Усиление головной боли, головокружения при поворотах, наклонах головы, неудобных положениях головы, при сотрясении головы и шеи во время ходьбы, кашля, чихания, при переохлаждении отмечали 90 % обследуемых. Описывая свое состояние, некоторые пациенты отмечали ощущение того, что верхняя часть спины и шея находятся «в тисках». У 25 % обследуемых приступы головной боли сопровождалась синдромом вегетативно-сосудистой дисфункции: сердцебиением, повышенной потливостью, особенно ладоней и стоп, общей слабостью, яркочерным стойким дермографизмом, тошнотой, дрожанием рук, слезотечением на симптоматической стороне. У 70 % обследуемых головная боль иррадиировала в область шеи, руки, сопровождалась одно- или двусторонней парестезией в верхних конечностях; 47 % больных предъявляли жалобы на нарушение сна.

Длительность приступов головной боли сильно варьировала. У 65 % пациентов приступы длились до 10 мин (так называемые «малые» приступы по Ратнеру) [3], могли повторяться несколько раз в день, сопровождалась зрительными, слуховыми, вестибулярными нарушениями. У 25 % отмечались «большие» приступы, длительностью до нескольких часов, сопровождалась вегетативными дисфункциями, чаще возникали но-

чью, как следствие неудобной позиции во время сна, или после пробуждения в результате резкого движения головы, иногда после продолжительной неподвижности шеи. У 20 % обследуемых отмечались как «малые», так и «большие» приступы.

При анализе провоцирующих факторов шейной мигрени выявлены длительное удержание головы в одном положении при занятиях (94 %); неудобное положение головы во время сна (45 %); гипокинезия (у 82 %, лишь немногие занимались регулярно спортом); наследственность (у 62 % обследуемых приступы мигрени были у мамы, бабушки); резкие движения головой (у 51 % пациентов после резких движений головой возникал приступ шейной мигрени); эмоциональное перенапряжение (82 %, причем головная боль возникала на фоне релаксации); употребление алкогольных напитков (34 %, чаще красного вина); большие перерывы между приемами пищи (25 %); длительные перерывы в половой жизни (15 %); 87 % обследуемых отмечали, что приступы практически отсутствовали в период летних каникул, когда повышалась физическая активность и понижался стрессовый фактор, связанный с учебой.

По данным объективного исследования, у 19 % пациентов наблюдалось вынужденное положение головы и шеи, у 39 % ограничен объем движений, у 85 % – болезненность при движениях в шейном отделе позвоночника (чаще были ограничены и болезненны наклоны головы назад). У 64 % обследуемых при наклонах головы назад появлялось головокружение. При пальпации у 70 % обследуемых выявлена болезненность паравертебральных точек, остистых отростков в шейном отделе позвоночника, точек позвоночной артерии. Также в неврологическом статусе отмечалась микрочаговая симптоматика в виде асимметрии носогубных складок (35 %), незначительной разницы глазных щелей (27 %), гемигипестезии на лице (30 %), затылке и задней по-

верхности шеи (40 %). На РЭГ при визуальной оценке у 69 % обследуемых в межприступный период было замечено незначительное повышение тонуса артерий всех калибров и снижение пульсового кровенаполнения, у 31 % определялся нестойкий тонус-чередование в процессе записи волн, характерных для повышенного и пониженного тонуса, у 72 % – признаки затрудненного венозного оттока.

У 60,5 % обследуемых в межприступный период ЭЭГ находилась в пределах возрастной нормы; у 14,5 % на ЭЭГ при сохранении зональных отличий появлялся гиперсинхронный регулярный, модулированный альфаритм, в лобно-теменных отведениях определялось увеличение индекса волн тета-диапазона, в передних отделах регистрировался нормальный бета-ритм, который чередовался с альфа-активностью. У 9 % обследуемых альфа-активность практически отсутствовала, а на ЭЭГ во всех областях доминировал гиперсинхронный бета-ритм. У 16 % доминирующий ритм отсутствовал, встречались альфа-, бета- и тета-волны, амплитуда биопотенциалов была снижена, зональные расхождения сглажены – «плоский тип» ЭЭГ. Все это доказывает, что шейная мигрень является самостоятельной нозологической единицей в структуре головной боли.

#### Выводы

Шейная мигрень является наследственным патогенетически многофакторным заболеванием, приступы которого провоцируются чаще всего длительными статическими нагрузками на шейный отдел позвоночника или гипокинезией, в клинической картине преобладают синдром вегетососудистой дистонии и микроневрологическая симптоматика.

При шейной мигрени у лиц молодого возраста на РЭГ в большинстве случаев определяются признаки затруднения венозного оттока и незначительное повышение артериального тонуса и ЭЭГ в пределах возрастной нормы или ее «плоский тип».

#### Литература

1. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А. Мигрень (патогенез, клиника и лечение). СПб., 2001. 199 с.
2. Резниченко Е.К. Начальные формы мигрени у лиц молодого возраста: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Харьков, 2000. 20 с.
3. Ратнер А.Ю. Шейная мигрень. Казань, 1965. 192 с.
4. Вейн А.М., Колосова О.А., Яковлева Н.А. и др. Мигрень. М., 1995. 186 с.
5. Вейн А.М. Болевые синдромы в неврологической практике. М.: Медпресс-информ, 2001. 365 с.
6. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология: Справочник практического врача. М.: Медпресс-информ, 2004. 860 с.
7. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. М.: Медицина, 2002. Т. 1. 703 с.
8. Ходос Х.-Б.Г. Нервные болезни. Руководство для врачей. М.: Мед. информ. агентство, 2002. 510 с.
9. Акимов Г.А., Одинака М.М. Дифференциальная диагностика нервных болезней. СПб., 2004. 743 с.

10. Пеструхин А.С. Неврология детского возраста. М.: Медицина, 2004. 783 с.
11. Александрова Т.Л. Как справиться с мигренью. Ростов-на-Дону: Феникс, 2000. 220 с.
12. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы. М.: Медицина, 2003. Т. 1. 743 с.
13. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение. М.: Мед. информ. агентство, 2003. 749 с.
14. Шток В.Н. Головная боль. М.: Медицина, 1987. 303 с.
15. Брусинский А. Мигрень. М.: Медицина, 1979. 197 с.
16. Яворская В.А., Гребенюк А.В. Головная боль. Харьков, 1999. 103 с.
17. Лукачер Г.Я. Неврологические проявления остеохондроза позвоночника. М.: Медицина, 1985. 238 с.

#### КЛІНІКО-ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ШИЙНОЇ МІГРЕНІ В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ

**О.К. Різниченко, О.О. Колодяжна**

Наведені дані клінічного, реоенцефалографічного та електроенцефалографічного дослідження 47 осіб молодого віку, що страждають на шийну мігрень. Дані підтверджують існування шийної мігрені як самостійної нозологічної одиниці у структурі головного болю.

**Ключові слова:** шийна мігрень, провокуючі фактори, реоенцефалографія, електроенцефалографія.

#### CLINICO-ELECTROPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF THE NECK MIGRAINE IN YOUNG PEOPLE

**О.К. Reznichenko, O.A. Kolodyashnaya**

The clinical, reoencephalographic and electroencephalographic research of 47 young people with neck migraine are represented. The data are confirm the existence of neck migraine, as an independent nosological unit in the structure of the headache.

**Key words:** neck migraine, provocative factors, reoencephalography, electroencephalography.

Поступила 25.11.05

## КЛИНИКО-ТОМОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛАКУНАРНЫХ ИНФАРКТОВ ПРИ НАЛИЧИИ ИЛИ ОТСУТСТВИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ОККЛЮЗИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ МОЗГА

*О.Е. Дубенко, А.Е. Костюковская*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Проведено сравнительное изучение особенностей клинического течения и локализации лакунарных инфарктов у 46 больных артериальной гипертонией без окклюзирующего поражения магистральных артерий и с наличием атеросклеротической окклюзии сонных артерий. Типичные лакунарные синдромы наблюдались у 71,7 % больных, имеющих лакунарные очаги при МРТ. Один и тот же лакунарный синдром развивался при поражении разных перфорирующих артерий. У больных без атеросклеротической окклюзии сонных артерий острые нарушения мозгового кровообращения чаще протекали по типу транзиторной ишемической атаки, чаще визуализировались множественные немые очаги и расширение периваскулярных пространств.

**Ключевые слова:** лакунарный синдром, артериальная гипертония, перфорирующие артерии, окклюзирующие поражения.

Лакунарный инсульт является одним из подтипов ишемического инсульта, на долю которого приходится около 22 % всех ишемических инсультов [1]. Лакунарный инсульт развивается в результате поражения мелких перфорирующих артерий у больных, страдающих артериальной гипертонией и/или сахарным диабетом; размеры очага, визуализируемого при компьютерной томографии, превышают 20 мм. В клинической картине лакунарного инсульта наблюдается один из пяти (чисто двигательный инсульт, чисто сенсорный инсульт, сенсомоторный инсульт, синдром дизартрия – неловкая рука и атактический гемипарез) лакунарных синдромов, отсутствуют общемозговые симптомы, нарушения высших корковых функций и полей зрения [2]. Морфологический термин «лакунарный инфаркт» свидетельствует о небольшом глубинном инфаркте или полости, развившейся на территории мелких перфорирующих артериальных мозговых ветвей размерами от 2 до 20 мм. Основной причиной лакунарных инфарктов считают атеросклероз стенок мелких артерий, развившийся в результате артериальной гипертонии (АГ), называемый также липогалинозом и ангионекрозом [3]. Мелкие глубинные инфаркты мозга нередко обнаруживают не только у больных с АГ, но и с другими факторами риска инсульта, в том числе с окклюзирующими поражениями внутренней сонной артерии [4].

Целью настоящего исследования была сравнительная характеристика особенно-

стей клинического течения и локализации лакунарных инфарктов у больных АГ без окклюзирующего поражения магистральных артерий и с наличием атеросклеротической окклюзии сонных артерий.

**Материал и методы.** Обследовано 46 больных, поступивших в клинику по поводу острого ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки, в возрасте от 36 до 72 лет (28 мужчин, 18 женщин), у которых при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлялись лакунарные инфаркты размером до 20 мм. В обследование не включали больных с повторным инсультом и потенциальными источниками кардиогенной эмболии. Всем больным проводилось полное клинико-неврологическое, лабораторное и инструментальное обследование. Тяжесть инсульта оценивали по шкале NIHSS [5], она не превышала 6 баллов. У обследованных больных в дебюте инсульта не наблюдалось угнетения сознания, рвоты, менингеальных симптомов. МРТ головного мозга проводилась на аппаратах «Magnetom Concerto» и «Образ-1» с использованием T1- и T2-взвешенных изображений. Лакунарный инфаркт расценивался как очаг, гиперинтенсивный на T2-ВИ, размерами не более 20 мм, располагающийся в подкорковых отделах полушарий мозга или в стволе мозга. Состояние магистральных артерий мозга оценивали с помощью ультразвуковой доплерографии (УЗД) на аппарате «Сономед-400» (Россия) с функцией дуплексного сканирования, 20 больным так-

же была проведена магнитно-резонансная ангиография.

**Результаты и их обсуждение.** В зависимости от состояния магистральных артерий головы и наличия атеросклеротического окклюзирующего поражения сонных артерий больные были разделены на две группы: 1-я – 22 больных, страдающих АГ, у которых при УЗД не выявлено атеросклеротических окклюзирующих поражений сонных и позвоночных артерий; 2-я – 24 пациента, у которых выявлены атеросклеротические стенозирующие бляшки в области общих и внутренних сонных артерий. У 17 пациентов степень стеноза не превышала 50 %, у 7 – выявлен стеноз от 50 до 75 %. У 8 пациентов выявлялись двухсторонние атеросклеротические бляшки в общих и внутренних сонных артериях, у остальных 14 больных наблюдалось атеросклеротическое поражение общей и внутренней сонной артерии, соответствующее стороне развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Сравнительная оценка клинических проявлений и локализации лакунарных очагов показала, что у больных 1-й группы клиническая манифестация ОНМК протекала в форме транзиторной ишемической атаки в 11 случаях, у остальных 11 больных очаговая неврологическая симптоматика сохранялась более 24 ч и был диагностирован ишемический инсульт. У всех больных 2-й группы клиническая симптоматика соответствовала ишемическому инсульту, однако у трех больных развитию стойких симптомов предшествовала серия коротких транзиторных ишемических атак. Анализ локализации

очагов, по данным МРТ, показал, что для больных с окклюзирующим атеросклеротическим поражением сонных артерий более характерны единичные очаги, которые более чем в половине случаев – у 15 (62,5%) – располагались в подкорковых структурах (базальные ганглии, зрительный бугор, внутренняя капсула) и имели овальную форму (таблица). У гипертензивных больных 1-й группы, несмотря на то, что клинически у них регистрировался первый эпизод ОНМК, при МРТ наблюдались множественные мелкие очаги повышенного МР-сигнала, расположенные перивентрикулярно, в глубоких отделах белого вещества полушарий, подкорковых ганглиях и основании моста, которые были клинически немymi – у 54,5 % больных. У пациентов с изолированной АГ наблюдается множественное поражение мелких перфорирующих артерий и диффузная ишемия белого вещества мозга. У пациентов с атеросклеротическим стенозом сонных артерий развитие лакунарного инсульта возможно по типу микроэмболии из атеросклеротических бляшек с формированием единичных очагов. Эти различия могут отражать различие патогенеза лакунарных инфарктов.

Типичные лакунарные синдромы наблюдались только у 33 (71,7 %) обследованных больных. Частота встречаемости отдельных синдромов в группах была примерно одинаковой. Чисто двигательный инсульт наблюдался у 12 (26,1 %) больных. Симптоматика характеризовалась развитием гемипареза различной степени выраженности: от легкого снижения мышечной силы с повыше-

*Локализация лакунарных инфарктов по данным МРТ у больных ишемическими острыми нарушениями мозгового кровообращения с наличием или отсутствием атеросклеротической окклюзии сонных артерий*

Локализация лакунарных инфарктов	1-я группа (n=22)		2-я группа (n=24)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Семиовальный центр	7	31,8	8	33,3
Внутренняя капсула	2	9,0	2	8,3
Базальные ганглии (хвостатое ядро, бледный шар, скорлупа)	4	18,2	5	20,8
Зрительный бугор	2	9,0	8	33,3*
Варолиев мост	3	13,6	6	25,0
Лучистый венец	5	22,7	4	16,7
Мозолистое тело	1	4,5	3	12,5
Ножка мозга	–	–	1	4,2
Множественные мелкие гиперинтенсивные очаги, расположенные перивентрикулярно, в глубоких отделах белого вещества, полушарий, подкорковых ядер	12	54,5	5	20,8*

\*  $p < 0,05$ .

нием сухожильных рефлексов до грубо выраженного пареза, достигающего в 1-е сутки степени пlegии, причем у двух больных нарушение движений в ноге было более грубым, чем в руке. При этом гемипарез был единственным синдромом острого периода инсульта. Чувствительные нарушения при объективном обследовании отсутствовали, хотя в дебюте некоторые больные жаловались на «онемение» в паретичных конечностях. Центральное поражение мышц лица и языка было выражено слабо. Локализация лакунарного очага при чисто двигательном инсульте в области внутренней капсулы наблюдалась у 4, варолиева моста – у 2 и в семиовальном центре и лучистом венце – у 6 больных. Наиболее часто встречающимся был сенсомоторный инсульт – у 15 (32,6%) больных, при котором двигательные нарушения сопровождались стойкими нарушениями чувствительности, но страдала преимущественно поверхностная чувствительность. Лакунарные очаги локализовались в лучистом венце у 8, в зрительном бугре у 5 и в области базальных ганглиев, примыкающей к заднему бедру внутренней капсулы, у 2 больных. Синдром чисто сенсорного инсульта наблюдался только у одного больного и заключался в развитии болевой и температурной гемигипестезии без слабости в конечностях и пирамидных симптомов. У этого больного наблюдались множественные мелкие гиперинтенсивные очаги, расположенные перивентрикулярно и в глубоких отделах белого вещества больших полушарий. Синдром атаксического гемипареза выявлен у 3 (6,5 %) больных. Он характеризовался развитием односторонней слабости в конечностях, сопровождающейся неловкостью и дисметрией в них при выполнении координаторных проб. Слабость лицевой мускулатуры была минимальной. Системное головокружение, двоение, нистагм, грубые нарушения статики отсутствовали. Острые очаги при МРТ выявлены в варолиевом мосту у 2 больных и в лучистом венце (белом веществе лобной доли) у одного больного. Вероятно, синдром атаксического гемипареза во всех случаях был связан с повреждением мостомозжечковых волокон на разных уровнях. У 2 больных симптомокомплекс был

расценен как синдром дизартрия – неловкая рука, когда явления слабости и пирамидные симптомы определялись только в руке. Очаг при МРТ выявлялся в одном случае в семиовальном центре, в другом случае имелись множественные мелкие гиперинтенсивные очаги. У остальных 11 больных симптомы инсульта не соответствовали типичным лакунарным синдромам, так как имелись и нетипичные симптомы, такие как преходящие расстройства речи с явлениями афазии, негрубые нарушения глотания, фонации и др. У одного больного лакунарный очаг наблюдался в ножке мозга и клинически проявлялся поражением глазодвигательного нерва.

#### Выводы

Показано, что лакунарные инфаркты, визуализируемые при МРТ, могут иметь различные патогенетические механизмы, так как наблюдаются не только у больных с изолированной артериальной гипертонией, но и у пациентов с атеросклеротическими окклюзирующими поражениями сонных артерий. Одним из основных нейровизуализационных отличий является достоверно более частое выявление множественных мелких гиперинтенсивных очагов, расположенных перивентрикулярно и в глубоких отделах белого вещества, которые отражают расширение периваскулярных пространств у гипертензивных больных. Эти изменения также сопровождались расширением боковых желудочков.

Типичные лакунарные синдромы наблюдались только у 71,7 % больных, имеющих лакунарные очаги при МРТ. Клинические проявления в виде инсульта чаще наблюдались у больных с локализацией лакунарного инсульта в области внутренней капсулы, зрительного бугра, варолиева моста. Один и тот же лакунарный синдром может развиваться при поражении разных перфорирующих артерий.

В клинической практике для оптимизации лечения в острый период инсульта и для дифференцированных профилактических мероприятий у больных с лакунарными инфарктами необходимо исследование сонных артерий для выявления атеросклеротических стенозирующих поражений с целью проведения антитромболитической терапии.

#### Литература

1. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики. Под ред. Н.В. Верещагина, М.А. Пирадова, З.А. Суслиной. М.: Интермедика, 2002. 208 с.
2. Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., ван Гейн Ж. и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. СПб.: Политехника, 1998. 630 с.
3. Morris J.D. The Pathology of Stroke: Ischaemic Stroke: from Diagnosis to Treatment. 7-th Advanced Course of the ESNR. Bologna, 1997: 19–26.

4. Adachi T., Kobayashi S., Yamaguchi S., Okada K. MRI findings of small subcortical «lacunar-like» infarction resulting from large vessel disease. J. Neurology 2000; 24, 4: 280–285.

5. Диагностические и экспертные шкалы в неврологической практике. Метод. рекомендации. Симферополь, 2004. 34 с.

**КЛІНІКО-ТОМОГРАФІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛАКУНАРНИХ ІНФАРКТІВ ПРИ НАЯВНОСТІ АБО ВІДСУТНОСТІ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИХ ОКЛЮЗІЙНИХ ПОРАЗОК МАГІСТРАЛЬНИХ АРТЕРІЙ МОЗКУ**

*О.Є. Дубенко, А.Є. Костюковська*

Проведено порівняльне вивчення особливостей клінічного перебігу і локалізації лакунарних інфарктів у 46 хворих на артеріальну гіпертонію без оклюзуючого ураження магістральних артерій та з наявністю атеросклеротичної оклюзії сонних артерій. Типові лакунарні синдроми спостерігались у 71,7 % хворих, які мали лакунарні осередки при МРТ. Одні й ті самі лакунарні синдроми спостерігались при ураженні різних перфоруючих артерій. У хворих без атеросклеротичної оклюзії сонних артерій гострі порушення мозкового кровообігу частіше мали перебіг у вигляді транзиторних ішемічних атак, частіше візуалізувалися множинні німі осередки та розширення периваскулярних просторів.

**Ключові слова:** лакунарний синдром, артеріальна гіпертонія, перфоруючі артерії, оклюзійні поразки.

**CLINICOTOMOGRAPHICAL PECULIARITIES OF LACUNAR INFARCTS WITHOUT AND WITH ATHEROSCLEROTIC CAROTID OCCLUSIVE DISEASE OF CEREBRAL ARTERIES**

*O.Ye. Dubenko, A.Ye. Kostikovskaya*

The comparative characteristic of features of clinical current and localization lacunar infarcts at the 46 hypertensive patients without atherosclerotic carotid occlusive disease and with presence carotid stenosis is carried out. Classic lacunar syndromes were observed only at 71.7 % of the patients having lacunar infarcts at MRI. Same lacunar syndrome developed at a defeat of different penetrating arteries. At the patients without atherosclerotic carotid occlusive disease more often manifestation for a type of transient ischemic attack, is more often observed the multiple silent lesions and enlargement of perivascular space.

**Key words:** lacunar syndrome, arterial hypertension, penetrating arteries, occlusive disease.

Поступила 06.12.05

## СПІВВІДНОШЕННЯ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ І ДАНИХ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ВІДДАЛЕНИХ НАСЛІДКАХ ПОВТОРНОЇ ЛЕГКОЇ ЗАКРИТОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

**В.Д. Деменко, Д.В. Сміловський, В.М. Нартов\*, О.Ю. Меркулова\***

*Харківська медична академія післядипломної освіти  
\*Центральна клінічна лікарня «Укрзалізниці», м. Харків*

Виконано клініко-інструментальний аналіз співвідношення клінічних проявів і даних комп'ютерної томографії головного мозку у 62 хворих з наслідками повторної легкої закритої черепно-мозкової травми.

**Ключові слова:** наслідки черепно-мозкової травми, комп'ютерна томографія.

Нейровізуалізація – одна із важливих складових в оцінці структурних змін головного мозку як в гострому періоді хвороби чи травми, так і в періоді віддалених наслідків. Одним з сучасних методів нейровізуалізації є комп'ютерна томографія (КТ), яка за своєю розповсюдженістю та широтою застосування швидко наближується до звичайного рентгенівського дослідження. Діагностичну ж цінність цього КТ важко переоцінити. КТ була винайдена в 1972 р. Г. Хаусфілдом і А. Кормаком незалежно один від одного. Під час присудження їм Нобелівської премії в області медицини в 1979 р. було сказано: «Нобелівська премія присуджується ... за розробку комп'ютерної томографії – революційного методу, особливо для діагностики захворювань нервової системи». У наш час вже ніхто не має сумнівів, що при підозрі або наявності органічного захворювання чи травми головного мозку повинна виконуватись КТ (звичайно, якщо це відповідає діагностичним інтересам лікаря) з метою підтвердження діагнозу, встановлення характеру процесу, його розмірів та локалізації, взаємовідношення до інших мозкових структур і спостереження за вторинними змінами, викликаними травмою чи захворюванням [1–3]. Приріст виробництва, підвищені темпи життя, зростаюча урбанізація та інші чинники зумовлюють постійне збільшення черепно-мозкових травм та їх наслідків. Черепно-мозкова травма стала однією з найбільш актуальних проблем не тільки сучасної клінічної неврології, а й суспільства в цілому. За даними ВОЗ, щорічно кількість травматичних ушкоджень головного мозку зростає на 2%. На превеликий жаль, зростає і кількість повторних черепно-мозкових травм, питома вага яких складає близько 22% випадків

травматичного ушкодження головного мозку [4, 5]. Навіть легка повторна черепно-мозкова травма часто призводить до більш значних порушень і ускладнень, ніж первинне важке травматичне ураження головного мозку. Повторна черепно-мозкова травма викликає нові зміни та збільшує ті, що були викликані первинною травмою, та являє собою нову і більш важку клінічну форму травматичної хвороби головного мозку [5–7]. Різноманітність перебігу, важкість прогнозування та моніторингу лікування хворих з наслідками повторних нейротравм, проведення раціональних реабілітаційно-відновних заходів та інші фактори вкрай потребують нейровізуалізаційних досліджень.

Метою даної роботи було вивчення змін у головному мозку та їх ступеня при проведенні КТ у хворих з віддаленими наслідками повторної легкої закритої черепно-мозкової травми.

**Матеріал і методи.** Обстежено на КТ 62 хворих у віці від 16 до 36 років, які перенесли повторну легку закриту черепно-мозкову травму. Чоловіків було 48 (77,4%), жінок – 14 (22,6%). Хворі були розподілені на три групи в залежності від провідного клінічного синдрому: 1-ша група – 31 (50%) особа з ознаками вегетативної дисфункції та неврозоподібними проявами; 2-га – 19 (30,6%) хворих з ознаками лікворо-судинної дистензії; 3-тя – 12 (19,4%) хворих з судомними проявами. Травми були отримані в побуті, в автомобільних аваріях, на виробництві, при заняттях спортом, за кримінальних обставин і під час несення військової служби. У більшості хворих первинна та повторна травми мозку були клінічно розцінені як струс головного мозку, окрім 7 (11,3%) осіб, у яких повторну травму було

діагностовано як контузію головного мозку легкого ступеня. Значна частина хворих перенесла дві травми мозку, окрім 4 (6,5 %) чоловіків і 2 (3,2 %) жінок, які перенесли три та більше струсів головного мозку. Перша та повторна травми були отримані у часовому інтервалі від 5 міс до 12 років, від повторної травми пройшло більше року. Всі хворі були спеціально підібрані таким чином, що мали однаковий тип перебігу наслідків повторної легкої черепно-мозкової травми та однакової важкості ушкодження. Усі вони після отриманих травм мозку лікувалися в нейрохірургічному або неврологічному стаціонарі або амбулаторно під наглядом невролога. В періоді віддалених наслідків повторних черепно-мозкових травм хворим була виконана КТ головного мозку в аксіальній площині без внутрішньовенного контрастування та без можливості реконструювання зображень. Отримані дані порівнювали з клінічними проявами.

**Результати та їх обговорення.** Як показали дослідження, у хворих 1-ї групи головними скаргами були підвищена роздратованість, плаксивість, порушення сну, напади жару, озноб, серцебиття, образливість, швидка втома, розлитий головний біль, відчуття важкості або розпирання у голові, приливи, підвищена пітливість, тривожність і неспокій за своє здоров'я. При неврологічному дослідженні відмічені легка розсіяна симптоматика з боку черепних нервів, емоційна лабільність, фіксованість на своїх відчуттях, невиражена анізорефлексія з незначним або помірним підвищенням сухожильних рефлексів, симетричне підвищення сухожильних рефлексів (функціонального характеру), непостійні патологічні стопні знаки, легке хитання у позі Ромберга, тремор пальців витягнутих рук і сплюснених повік, гіпергідроз долоней та стоп, порушення дермографізму. За даними КТ, вогнищевих змін у речовині мозку та зміщень серединних структур не виявлено, щільність мозкової речовини нормальна, лікворовмісна система без виражених патологічних змін. У 8 (12,9 %) хворих відмічалось легке симетричне розширення бокових шлуночків мозку.

Хворі 2-ї групи скаржились головним чином на розлитий головний біль, частіше після сну або різких змін положення голови, озноб. Головний біль нерідко супроводжувався запамороченням, нудотою та блюванням; знижувалася гострота зору. В неврологічному статусі відмічені розсіяна симптоматика з боку черепних нервів, горизонталь-

ний ністагм, одно- чи двобічна рефлекторна пірамідна недостатність, патологічні стопні і кистьові знаки, хитання та неможливість встояти у позі Ромберга, тремор пальців витягнутих рук і сплюснених повік, незадовільне виконання координаторних проб. При обробці даних КТ вогнищевих змін у речовині мозку та зміщень серединних структур не виявлено, щільність мозкової речовини здебільшого була нормальною, окрім 5 (8,1 %) пацієнтів, у яких відмічено зниження щільності мозкової речовини перивентрикулярно. У 16 (25,8 %) хворих відмічалось помірне або виражене симетричне, а у 4 (6,4 %) хворих асиметричне розширення бокових шлуночків. Майже у всіх хворих відмічалось розширення 3-го шлуночка та конвексимальних підпаутинних просторів і звуження субарахноїдальних щілин.

До 3-ї групи були віднесені хворі, які скаржились на судомні напади з втратою свідомості, у деяких хворих з прикусом язика, губ або щік та сечовиділенням. Клінічно відмічалась розсіяна симптоматика з боку черепних нервів, одно- чи двобічна рефлекторна пірамідна недостатність, патологічні стопні знаки, хитання у позі Ромберга, тремор пальців витягнутих рук і сплюснених повік, незадовільне виконання координаторних проб. За даними КТ, у хворих були вогнищеві зміни у вигляді посттравматичних кістозних порожнин, які клінічно давали вогнищеву симптоматику та фокальність початку судомного нападу. Зміщень серединних структур не виявлено, щільність мозкової речовини в окремих ділянках мозку деяких пацієнтів була неоднорідною. У хворих частіше відмічалось помірне або виражене симетричне, а у 5 (8,1 %) хворих асиметричне розширення бокових шлуночків. Шість (9,7 %) хворих мали рубцево-спайкові зміни в оболонках конвексимальної поверхні головного мозку.

#### **Висновки**

Дослідження хворих з віддаленими наслідками повторної легкої закритої черепно-мозкової травми за допомогою комп'ютерної томографії показали, що у хворих з ознаками вегетативної дисфункції та неврозоподібними проявами якихось грубих змін у головному мозку не відмічено; у хворих з ознаками лікворосудинної дистензії переважало розширення лікворовмісної системи помірною та вираженою ступенів; у хворих з судомними проявами виявлялись вогнищеві осередки в мозку у вигляді кіст і рубцеві і спайкові зміни в оболонках конвексимальної поверхні головного мозку.

**Література**

1. *Верещагин М.В., Брагина Л.К., Вавилов С.Б., Левина Г.Я.* Компьютерная томография мозга. М.: Медицина, 1998.
2. *Корниенко В.Н., Васин М.Я., Кузьменко В.А.* Компьютерная томография в диагностике черепно-мозговой травмы. М.: Медицина, 1998.
3. *Привалова Е.С.* Возможности компьютерной томографии в нейрохирургической практике. Укр. мед. часопис 2000; 4: 81–89.
4. *Бабиченко Е.И., Хурина А.С.* Повторная закрытая черепно-мозговая травма. Саратов: Изд. Саратовск. ун-та, 1982. 139 с.
5. *Бурицев Е.М., Бобров А.С.* Отдаленный период повторной черепно-мозговой травмы. М.: Медицина, 1986.
6. *Деменко В.Д.* Диагностика и лечение больных с отдаленными последствиями черепно-мозговой травмы в условиях поликлиники. Врач. практика 1998; 2–3: 53–56.
7. *Дзяк Л.А., Курако К.В.* Характеристика лікворовмісних просторів, шлуночкової системи і речовин мозку на різних етапах перебігу черепно-мозкової травми. Одеськ. мед. журн. 2000; 6: 75–78.

**СООТНОШЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ДАННЫХ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЯХ ПОВТОРНОЙ ЛЕГКОЙ ЗАКРЫТОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ**

*В.Д. Деменко, Д.В. Смеловский, В.М. Нартов, О.Ю. Меркулова*

Выполнен клинико-инструментальный анализ соотношения клинических проявлений и данных компьютерной томографии головного мозга у 62 больных с последствиями повторной легкой закрытой черепно-мозговой травмы.

*Ключевые слова:* последствия черепно-мозговой травмы, компьютерная томография.

**CORRELATION OF CLINICAL FEATURES TO THE DATA OF BRAIN COMPUTER TOMOGRAPHY IN REMOTE CONSEQUENCES OF A SLIGHT CLOSED CRANIOCEREBRAL RE-TRAUMA**

*V.D. Demenko, D.V. Smilovskiy, V.M. Nartov, O.Yu. Merkulova*

Clinical and instrumental analysis of correlation of clinical features to data of brain computer tomography in 62 patients with the remote consequences of a slight closed craniocerebral re-trauma is given.

*Key words:* consequences of craniocerebral re-trauma, computer tomography.

*Поступила 18.11.05*

## ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС ПРИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ НА ФОНЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

*Т.А. Литовченко, Е.П. Завальная, Г.Л. Губина, Н.П. Тацый*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Проведено комплексное клиническое и нейрофизиологическое исследование дисциркуляторной энцефалопатии на фоне гипертонической болезни у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, а также выявлены механизмы этих нарушений, что дает возможность в дальнейшем адекватно подходить к выбору правильной терапии.

**Ключевые слова:** *цереброваскулярные нарушения, радиационное воздействие, дисциркуляторная энцефалопатия, гипертоническая болезнь.*

После Чернобыльской катастрофы прошло уже 20 лет, но актуальность проблемы медицинских последствий влияния малых доз ионизирующего излучения на организм человека не уменьшается. Заболевания, выявленные у ликвидаторов аварии, своеобразны и отличаются широким спектром клинических проявлений, степенью тяжести, что обусловлено воздействием на организм различных по интенсивности и продолжительности, но всегда комбинированных факторов (радиационного, соматогенного, психогенного) [1, 2].

В последние годы в связи с ростом числа сосудистых заболеваний во всем мире диагностике хронической цереброваскулярной патологии, в частности дисциркуляторной энцефалопатии, посвящено большое количество исследований. Показано, что возникновению сосудистых заболеваний головного мозга способствуют неблагоприятные факторы внешней и внутренней среды, которые в литературе выделяются как факторы риска. Нервная система у лиц, пострадавших от излучения, становится особенно чувствительной к различным дополнительным экзогенным вредным воздействиям, тем самым происходит истощение адаптивных резервов нервной системы, особенно ее высших отделов [3–7]. В период с 1987 по 1995 г. у потерпевших чаще всего наблюдались сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная патология, вегетативная дистония), психические нарушения и злокачественные новообразования. За последние 10 лет частота встречаемости гипертонической болезни (ГБ) у данного контингента больных значительно возросла. В связи с этим многие исследо-

ватели уделяют большое внимание изучению последствий и возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС [7–10].

Между ЦНС и сердечно-сосудистой системой была выявлена определенная связь. Она проявлялась в том, что нарушения сердечно-сосудистой системы в виде нейроциркуляторной дистонии чаще встречались у лиц, у которых определяли вегетососудистую дистонию. Наличие энцефалопатии часто сочеталось с проявлением ГБ и ишемической болезни сердца, что свидетельствует о том, что нарушения функций ЦНС у лиц, подвергшихся влиянию факторов радиационной катастрофы, связаны с дисфункцией в системе кровообращения. Можно предположить, что на начальных стадиях заболевания нарушения сердечно-сосудистой системы у потерпевших обусловлены нарушением вегетативной регуляции сосудистого тонуса с дальнейшим формированием недостаточности как кардиального, так и церебрального кровообращения, одним их механизмов компенсации функциональных нарушений которого является артериальное давление [2, 4, 5].

Целью данной работы явилось изучение нарушений церебральной гемодинамики у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС при дисциркуляторной энцефалопатии I–II степени, ГБ II степени, а также выявление механизмов этих нарушений на основе комплексного клиничко-параклинического обследования.

**Материал и методы.** Обследовано 46 человек (все мужчины, возраст от 42 до 54 лет), участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в 1986–1987 гг., подвергшихся воздействию малых доз ионизирующего излу-

чения. До пребывания в зоне ЧАЭС все они были практически здоровыми, наследственной предрасположенности к цереброваскулярной патологии и заболеваниям сердечно-сосудистой системы выявлено не было. На обследование в областной диспансер противорадиационной защиты населения г. Харькова они попали с диагнозом: дисциркуляторная энцефалопатия I–II степени с ликворовенозной дистензией, астеновегетативным синдромом; ГБ II степени. Для уточнения механизмов цереброваскулярных нарушений было проведено комплексное обследование с использованием дополнительных методов исследования: электрокардиографии (ЭКГ), компьютерной электроэнцефалографии (ЭЭГ), реоэнцефалографии (РЕГ), транскраниальной доплерографии (ТКДГ).

При сборе анамнеза было выявлено, что все обследуемые страдают ГБ в среднем в течение последних 12–14 лет. До этого обследование и стационарное лечение проходили с диагнозами: вегетососудистая дистония по гипертоническому типу или нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу. Артериальное давление колебалось от 160 до 179 мм рт. ст. – систолическое (САД) и от 94 до 104 мм рт. ст. – диастолическое (ДАД) Контрольную группу составили 27 мужчин аналогичного возраста, не подвергшихся ионизирующему облучению.

**Результаты.** Наиболее частой и ведущей жалобой обследованных была головная боль (96 %), локализовавшаяся в лобно-височной, затылочной, теменной областях, двусторонняя, чаще приступообразного характера. Тупая, ноющая, давящая, периодически пульсирующая головная боль провоцировалась психоэмоциональными перенапряжениями, метеорологическими факторами, физической нагрузкой или могла появляться без определенных причин. У отдельных больных при сильной головной боли появлялись тошнота, шум и звон в ушах, головокружение, приливы крови к лицу и голове, бледность лица, дурнота, общая слабость. Артериальное давление колебалось от 160×95 до 180×105 мм рт. ст. Расстройство зрения наблюдалось у 26 % больных; оно выражалось в кратковременном потемнении в глазах, ощущением темных или светящихся точек перед глазами, болями в глазных яблоках. Чаще эти изменения возникали во время сосудистых пароксизмов или при резком повышении артериального давления. Парестезии в виде ощущения ползания мурашек, онемения и слабость в кистях и стопах отмечались у 51 % больных и сопровождались чаще чувствительными и вегетативными нарушениями. Шаткость при ходьбе,

встречающаяся в 45 % случаев, обычно сочеталась с головокружением.

Довольно часто больные жаловались на боль в области сердца (71 %), сердцебиение, перебои в работе сердца. У большинства больных боль в области сердца носила продолжительный невротический характер, не была связана с физической нагрузкой, по характеру чаще всего была ноющей, давящей. Нередко боль в области сердца появлялась после волнения, утомления, при резкой смене погоды, иногда во время пробуждения от сна. Ряд больных отмечали последовательность в появлении боли в области сердца и головы. Обычно с возникновением головной боли кардиалгия усиливалась, и, наоборот, при появлении ее в области сердца нарастала головная боль.

У всей группы больных наблюдались вегетативные нарушения, входящие в синдром вегетососудистой дистонии: головные боли, боли в области сердца, сердцебиение, онемение кистей рук и стоп, повышение артериального давления, чувство страха, тревоги, сухость во рту, общая слабость, частые позывы на мочеиспускание. Пароксизмы имели преимущественно симпатоадреналовый характер с частотой от 1–2 раз в месяц до 3–4 раз в неделю. Повышенная утомляемость наблюдалась у 40 % больных к концу дня и имела постоянный характер. Расстройство сна у большинства больных (62 %) выражалось в затрудненном засыпании, поверхностном, прерывистом сне, раннем пробуждении и кошмарных сновидениях. Изменения в эмоционально-психической сфере чаще проявлялись гиперстеническим синдромом и заключались в повышенной раздражительности, вспыльчивости, эмоциональной лабильности. У больных часто нарушалось внимание, терялась способность к длительному его напряжению, появлялась рассеянность.

При оценке неврологического статуса были выделены следующие синдромы: цефалгический, вегетативной дистонии перманентного и пароксизмального типов, сенсорной или сенсорно-вегетативной полинейропатии, вестибуло-атактический, внутричерепной гипертензии, астенический или неврастенический синдромы.

Данные ЭКГ позволили выявить нарушение ритма сердца, синусовую тахикардию, частичные блокады ножки пучка Гиса, синдром ранней реполяризации, диффузные изменения миокарда, гипертрофию миокарда левого желудочка. Изменения миокарда были характерны для ГБ II стадии и подтверждались данными офтальмоскопического исследования. На глазном дне отмечались

ангиопатия сосудов сетчатки и признаки венозного полнокровия.

Методом компьютерной ЭЭГ выявлены «заинтересованность» неспецифических структур мозга, диффузные изменения с проявлением повышенной возбудимости срединных структур. Диффузные изменения характеризовались снижением амплитуды и регулярности альфа-ритма, общей дезорганизацией, сглаженностью зональных различий и отсутствием доминирующего ритма. Отмечалась пароксизмальная активность в виде симметричных билатеральных сигналов в тета- и дельта-диапазонах.

При изучении церебральной гемодинамики методом РЭГ выявлены нарушение конфигурации анакротической и катакротической фаз волны, пологий характер восходящей части, смещение дикротического зубца и вершины, раздвоение вершины с образованием плато, появление венозных волн на катакротической фазе, что свидетельствовало о достоверных изменениях эластотонических свойств сосудистой стенки и появлении признаков затруднения венозного оттока различной степени выраженности. Чаще наблюдался гипертонический тип кривой с проявлениями межполушарной асимметрии и признаками венозного застоя, объединением элементов, характерных для гипертонического типа РЭГ-кривой, что подтверждалось данными [3, 5].

При изучении церебральной гемодинамики методом ТКДГ отмечено достоверное снижение скорости кровотока, повышение индекса пульсации по всем сосудистым бассейнам с более выраженной дисциркуляцией в вертебробазиллярном бассейне. У незначительного количества больных (2 %) показатели линейной скорости кровотока совпадали с аналогичными показателями в кон-

трольной группе. Это, по-видимому, было связано с включением компенсаторных механизмов в интракраниальных сосудах в виде вазоспазма для обеспечения нормального мозгового кровотока на нормальном уровне [2].

По данным [2, 5, 8], у больных с дисциркуляторной энцефалопатией I–II степени, подвергшихся радиационному воздействию малых доз в результате аварии на ЧАЭС, на начальных стадиях заболевания (1987–1988 гг.) клиническая картина заболевания характеризовалась значительной полиморфностью, мозаичностью симптоматики и циклическим характером течения. На следующей стадии заболевания (1989–1992 гг.) у этих больных отмечалась относительная стабилизация процесса с последующим формированием (1993 г. и далее) ГБ и раннего церебрального атеросклероза.

Данные нашего исследования подтвердили данные литературы о том, что за последние 20 лет среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с дисциркуляторной энцефалопатией значительно возросла частота встречаемости гипертонической болезни, что может привести к осложнениям не только цереброваскулярной патологии, но и сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, в патогенетической цепи поражения нервной системы ионизирующим излучением сосудистое звено играет, несомненно, важную роль. Учитывая огромные масштабы катастрофы, большое количество пострадавших и то, что многие из них трудоспособного возраста, необходимо проводить раннюю диагностику и комплексное лечение, что позволит предотвратить развитие раннего церебрального атеросклероза и грубых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у лиц черновыльского контингента.

### Литература

1. Романенко А.Е. Медицинские последствия Чернобыльской аварии на Украине девять лет спустя: Матер. междунар. конф. «Актуальные и прогнозируемые нарушения психического здоровья после ядерной катастрофы в Чернобыле», г. Киев, 24–28 мая 1995 г. К., 1995: 32.
2. Нягу А.И., Логановский К.Н., Ващенко Е.А. и др. Диагностические критерии пострадиационной энцефалопатии в отдаленный период острой лучевой болезни. К.: Припять, 1998. 45 с.
3. Торубанов Ф.С., Николаев М.К., Дробот М.Ю. К вопросу о влиянии малых доз ионизирующей радиации на развитие сосудистых заболеваний головного мозга. Журн. невропатологии и психиатрии 1991; 11: 52–55.
4. Лелюк В.Г., Гуськова А.К. Оценка связи сосудистых заболеваний головного мозга с воздействием ионизирующей радиации в отдаленный период после облучения: Матер. 2-й междунар. конф. «Отдаленные медицинские последствия Чернобыльской катастрофы». К., 1998: 274.
5. Здесенко Г.В. Питання патогенезу неврологічних порушень та шляхи їх корекції у осіб, що зазнали радіаційного впливу. Укр. вісник психоневрології 1997; 4, 5: 46–47.
6. Нягу А.И., Логановский К.Н. Изменения в нервной системе при хроническом воздействии ионизирующего излучения. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1997; 2: 62–70.
7. Ткаченко О.В. До питання про пріоритетність подальших досліджень неврологічних аспектів медичних наслідків Чорнобильської аварії. Укр. вісник психоневрології 2002; 10, 1 (30): 132–133.
8. Волошин П.В., Міщенко Т.С., Криженко Т.В. та ін. Лікування і реабілітація уражень системи у осіб, що зазнали радіаційного впливу внаслідок аварії на ЧАЕС. Укр. вісник психоневрології 1997; 4, 5: 23–25.

9. Бабаджанова Ш.А., Гафуров Б.Г., Бусаков Б.С. Цереброваскулярные расстройства у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Неврол. журн. 2000; 2: 28–30.

10. Здесенко І.В. Особливості гострих порушень мозкового кровообігу у осіб, що постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. Укр. вісник психоневрології 2002; 10, 1 (30): 53–54.

**ОСОБЛИВОСТІ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ЛІКВІДАТОРІВ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС ПРИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНІЙ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ НА ТЛІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ**

*Т.А. Литовченко, О.П. Завальна, Г.Л. Губіна, Н.П. Тацій*

Проведено комплексне клінічне та нейрофізіологічне дослідження дисциркуляторної енцефалопатії на тлі гіпертонічної хвороби у ліквідаторів наслідків аварії на Чорнобильській АЕС, а також виявлено механізми цих порушень, що дає можливість адекватно підходити до вибору правильної терапії.

**Ключові слова:** цереброваскулярні порушення, радіаційний вплив, дисциркуляторна енцефалопатія, гіпертонічна хвороба.

**PECULIARITIES OF CEREBRAL HAEMODYNAMICS IN THOSE WHO LIQUIDATED THE SEQUELAE OF THE CHERNOBYL ACCIDENT WITH DISCIRCULATORY ENCEPHALOPATY IN HYPERTENSIVE DISEASE**

*T.A. Litovchenko, O.P. Zavalnaya, G.L. Gubina, N.P. Tacių*

To specify possible mechanisms of cerebrovascular disorders in those who liquidated the sequelae of the Chernobyl accident in hypertensive disease, a complex clinical, neurophysiological studies were conducted in such individuals.

**Key words:** cerebrovascular disorders, radiation, discirculatory encephalopathy, hypertensive disease.

*Поступила 10.02.06*

## ОСОБЕННОСТИ ЛИЧНОСТИ БОЛЬНЫХ С СОМАТОФОРМНОЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ СЕРДЦА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ (F45.30)

*А.В. Самохвалов*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Показано, что больные соматоформной вегетативной дисфункцией имеют в среднем более высокий, однако находящийся в пределах нормальных значений профиль СМОЛ по сравнению со здоровыми и лицами, имеющими отдельные вегетативные нарушения, что отражает высокую степень напряжения психологических адаптационных механизмов. Близость усредненных профилей личности групп обследованных, в частности в точке Нs (шкала ипохондрии, соматизации тревоги), свидетельствует об одинаковой психосоматической предрасположенности в популяции. Выявлены аутентичные расхождения профиля СМОЛ по шкалам достоверности и лжи, что может быть объяснено функциональной когнитивной дисфункцией, связанной с недостаточным вегетативным обеспечением высшей нервной деятельности.

**Ключевые слова:** соматоформная вегетативная дисфункция, вегетативная нервная система, сокращенный многофакторный опросник личности (СМОЛ), особенности личности, медицинская психология.

Соматоформная вегетативная дисфункция сердца и сердечно-сосудистой системы является одним из наиболее распространенных психических расстройств, встречающихся в практике как врача-психиатра, так и врачей других специальностей [1–5]. Высокая распространенность данного расстройства определяется рядом факторов, прежде всего особенностями социального функционирования, длительными интеллектуальными и эмоциональными нагрузками, высоким уровнем требований, предъявляемых современным обществом к индивидуальным адаптационным возможностям [1, 2, 4, 6]. Признавая невротический характер данного расстройства, многие исследователи отмечают высокое значение личностных особенностей больных соматоформной вегетативной дисфункцией, которые, с одной стороны, определяют повышенный риск возникновения и клинические проявления данного расстройства, с другой – сами по себе являются проявлениями длительно персистирующего заболевания [1, 3–5, 7, 8].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей личности у больных соматоформной вегетативной дисфункцией сердца и сердечно-сосудистой системы.

**Материал и методы.** Обследованы 293 студента нескольких вузов г. Харькова (92 мужчины и 201 женщина), средний возраст которых составил  $(18,80 \pm 0,31)$  и  $(18,89 \pm 0,33)$  лет соответственно. Обследованных разделили на три группы. В 1-ю группу вошел 121 че-

ловек с соматоформными вегетативными дисфункциями (согласно критериям МКБ-10) [4]; во 2-ю – 100 человек, имеющих отдельные признаки вегетативной дисфункции, которые, однако, не дают достаточных оснований для постановки клинического диагноза соматоформной вегетативной дисфункции; в 3-ю (контрольную) – 72 человека, имеющих отдельные доклинические соматовегетативные нарушения или не имеющих их вообще. Для количественной оценки личностных особенностей и построения профиля личности использована методика СМОЛ, предложенная В.П. Зайцевым [3] (сокращенный вариант теста ММРІ, созданного в 1942–1949 гг. И. Маккинли и С. Хатауэй и адаптированного в 1971 г. Т.Н. Балашовой) [7]. Благодаря относительно небольшому размеру и высокой достоверности получаемых результатов данная методика широко используется в клинических и психологических исследованиях. При обработке результатов использованы три шкалы достоверности (L, F, K) и 8 клинических шкал (Hs, D, Hy, Pd, Pa, Pt, Sc, Ma) [7, 9].

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что усредненный профиль СМОЛ у обследованных 1-й группы является линейным, а у обследованных 2-й и 3-й групп – близок к утопленному типу (рис. 1) [5]. Усредненные профили СМОЛ отражают более высокие в целом значения по всем клиническим шкалам у больных с соматоформной вегетативной дисфункцией по сравнению со

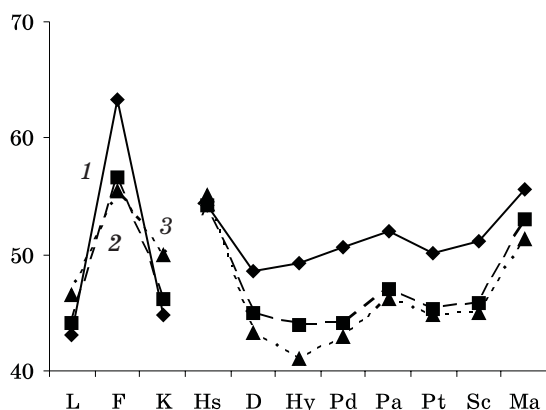


Рис. 1. Усредненные профили СМОЛ в 1-й (1), 2-й (2) и 3-й (3) группах обследованных

здоровыми и лицами, имеющими отдельные вегетативные нарушения, что позволяет сделать вывод о большем напряжении механизмов психологической защиты и адаптационных резервов у лиц с соматоформной вегетативной дисфункцией [7].

Наиболее выраженными подъемами характеризуются две клинические шкалы – шкала ипохондрии (Hs), или невротического сверхконтроля, соматизации тревоги, и шкала гипомании (Ma), оптимистичности, отрицания тревоги. При этом наблюдается максимальная близость средних значений по этим шкалам во всех трех группах (соответственно  $54,20 \pm 1,11$ ;  $54,17 \pm 1,24$  и  $55,08 \pm 1,38$  по шкале ипохондрии и  $55,52 \pm 1,65$ ;  $53,10 \pm 1,91$  и  $51,31 \pm 1,96$  по шкале гипомании;  $p < 0,05$ ), и если близость средних значений по шкале гипомании является нормальным явлением для лиц молодого возраста, то тождественность значений по шкале соматизации тревоги указывает на одинаковую психосоматическую predisposition среди популяции вне зависимости от наличия или отсутствия соматоформных расстройств.

Обращают на себя внимание расхождения в усредненных оценках шкал достоверности – оценки по шкалам лжи и коррекции ниже у больных соматоформными расстройствами ( $43,06 \pm 1,21$ ;  $44,20 \pm 1,55$  и  $46,46 \pm 1,91$  по шкале лжи в группах с 1-й по 3-ю и  $44,48 \pm 1,44$ ;  $46,15 \pm 1,66$  и  $49,99 \pm 1,97$  – по шкале коррекции;  $p < 0,05$ ), в то время как усредненное значение шкалы достоверности, отражающей непонимание испытуемыми поставленных вопросов, значительно выше. Таким образом, в среднем тенденция к диссимуляции у лиц, страдающих соматоформными расстройствами (1-я группа), ниже, чем в двух других группах, и в то же время выше степень неадекватности восприятия вопросов теста, что может быть косвенным свидетельством неадекватного вегетативного обеспече-

ния высшей нервной деятельности, приводящего к снижению когнитивных функций.

Поскольку шкалы теста СМОЛ являются дихотомическими, методологически обоснованным является анализ структуры выявленных в результате тестирования отклонений по клиническим шкалам и шкалам достоверности (рис. 2).

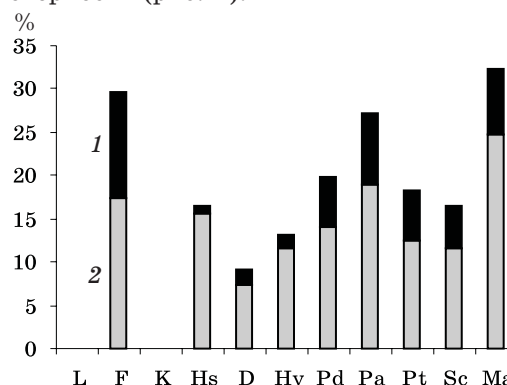


Рис. 2. Структура выявленных отклонений по шкалам СМОЛ у больных соматоформной дисфункцией:  
1 – выраженные отклонения; 2 – пограничные значения

Как видно из рис. 2, единственной шкалой из группы оценочных, по которой наблюдались отклонения, является шкала достоверности: ( $12,4 \pm 5,9$ ) % ( $p < 0,05$ ) обследованных имели сомнительные результаты тестирования и ( $17,4 \pm 6,7$ ) % ( $p < 0,05$ ) – пограничный уровень значений, что, с одной стороны, соответствует обычному для массовых исследований проценту недостоверных или сомнительных результатов [7], с другой – подтверждает высказанную выше гипотезу о неадекватности вегетативного обеспечения высшей нервной деятельности, вызывающей снижение когнитивных функций и приводящей, таким образом, к неполному пониманию вопросов и некорректным ответам на них.

Анализ индивидуальных значений шкал, относящихся к невротической триаде, показал, что выраженные отклонения – более 70 Т-баллов – имеют лишь ( $0,8 \pm 1,6$ ) ÷ ( $1,7 \pm 2,3$ ) % ( $p < 0,05$ ) больных соматоформной вегетативной дисфункцией, в то время как пограничный уровень значений имеет значительно больший процент обследованных, что является патогномичным для соматоформной вегетативной дисфункции, равно как и структура распространенности отклонений по шкалам внутри невротической триады. Наибольшее количество обследованных – ( $15,7 \pm 6,5$ ) % ( $p < 0,05$ ) – имеют пограничный уровень отклонений по шкале ипохондрии, или соматизации тревоги, что делает эту шкалу основной в данной группе,

за которой следуют отклонения по шкалам истерии –  $(11,6 \pm 5,7) \%$  и депрессии –  $(7,4 \pm 4,7) \%$ ,  $p < 0,05$ . Такое распределение свидетельствует о высокой степени вовлеченности эмоциональной сферы в формирование соматоформной вегетативной дисфункции, а также отражает элементы конверсии, являющейся, по мнению многих исследователей, одной из основных составляющих патогенеза данного расстройства [3–6, 10].

Выраженные отклонения по шкалам психотической тетрады отмечаются у  $(5,0 \pm 3,9) \pm (8,3 \pm 4,9) \%$  обследованных, пограничные значения шкал – у  $(11,6 \pm 5,7) \pm (24,8 \pm 7,7) \%$  ( $p < 0,05$ ), что определяет позитивный наклон усредненного профиля СМОЛ у больных соматоформной вегетативной дисфункцией. В то же время необходимо учитывать тот факт, что ни у одного из обследованных нет психотической симптоматики и имеет место заболевание невротической природы. С этих позиций можно говорить о том, что данные особенности структуры отклонений по шкалам СМОЛ отражают исключительно личностные особенности обследованных и ни в коем случае не являются следствием психотических психических процессов. Так, шкала гипомании отражает, с одной стороны, свойственные для лиц молодого возраста оптимизм и положительное восприятие действительности, с другой – некоторую неадекватность оценки собственного состояния. Пики по шкале паранойи говорят о ригидности, склонности к отреагированию во вне, высокой силе аффективных реакций, что дополняется близкими по уровню значениями по шкале психопатии:  $(5,8 \pm 4,2) \%$  – выраженные отклонения,  $(14 \pm 6,2) \%$  – пограничный уровень ( $p < 0,05$ ), соответствующие конфликтности, импульсивности и зачастую свидетельствующие о наличии возбудимой или гипертимной акцентуации характера. Пики по шкале психастении (у  $(5,8 \pm 4,2) \%$  больных значения значительно превышают нормальные, еще у  $(12,4 \pm 5,9) \%$  – имеют пограничный уровень,  $p < 0,05$ ) являются свидетельством тревожности, неуверенности в себе, высокой чувствительности к внешним воздействиям и низкой стрессоустойчивости, что также укладывается в общую картину развития соматоформной вегетативной дисфункции.

Высокие значения по шкале шизофрении (у  $(11,6 \pm 5,7) \%$  обследованных – пограничный уровень значений и у  $(5,0 \pm 3,9) \%$  – выраженные отклонения,  $p < 0,05$ ) говорят об их индивидуальности и характерологически обусловленных трудностях адаптации.

Таким образом, анализ структуры личностных особенностей по шкалам СМОЛ по-

казал высокие значения по шкале достоверности, отражающие наличие легких когнитивных нарушений; значительное скрытое напряжение адаптационных механизмов, проявляющееся в высоких показателях по шкалам невротической триады; наличие определенного числа лиц, имеющих личностные особенности, снижающие их адаптационные возможности.

#### Выводы

1. Больные соматоформной вегетативной дисфункцией имеют в среднем более высокие, однако находящиеся в пределах нормы показатели профиля СМОЛ по сравнению со здоровыми и лицами, имеющими отдельные вегетативные нарушения, что говорит о большем напряжении психологических адаптационных механизмов.

2. Близость усредненных профилей СМОЛ во всех трех группах обследованных в целом и в точке  $H_s$  в частности говорит об одинаковой психосоматической предрасположенности в популяции.

3. Высокие значения по шкале достоверности и большое число лиц, имеющих выраженные и пограничные отклонения по ней, в сочетании с более низкими значениями по шкале лжи говорят о большей искренности больных соматоформными расстройствами по сравнению с обследованными двух других групп, что в сочетании с более низкой достоверностью результатов может свидетельствовать о когнитивной дисфункции, причиной которой является неадекватное вегетативное обеспечение высшей нервной деятельности.

4. Большое число лиц, имеющих пограничные значения по шкалам невротической триады, наряду с малым числом лиц, имеющих выраженные отклонения по этим же шкалам, свидетельствует о выраженном напряжении механизмов психологической адаптации у больных соматоформной вегетативной дисфункцией, при этом преобладают отклонения по шкале ипохондрии, или соматизации тревоги.

5. Наличие отклонений по шкале психопатии и шкалам психотической тетрады отражает наличие определенного числа лиц, имеющих личностные особенности, которые снижают адаптационные возможности и тем самым повышают риск возникновения и степень тяжести соматоформных расстройств.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали важность изучения личностных особенностей больных с соматоформной вегетативной дисфункцией и их практическое значение для успешной профилактики и лечения данной патологии.

**Литература**

1. *Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В. и др.* Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. М.: Мед. информ. агентство, 2000. 752 с.
2. *Гавенко В.Л., Синайко В.М., Гавенко Н.В., Середа Е.А.* Влияние психотравмирующих факторов на развитие психосоматических расстройств у студентов. Проблемы экстремальной психиатрии: Матер. наук.-практ. конф. «Платоновські читання». Харків, 2000: 157–158.
3. *Михайлов Б.В., Сарвир И.Н., Мирошниченко Н.В. др.* Соматоформные расстройства как междисциплинарная проблема современной медицины. Вісник психіатрії та психофармакотерапії 2002; 1: 38–43.
4. *Парцерняк С.А., Юнацкевич П.И.* Вегетозы: болезни стресса. СПб.: Изд. Дом «Сентябрь», 2002. 424 с.
5. *Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Козырев В.Н. и др.* Психосоматические расстройства (клиника, эпидемиология, терапия, модели медицинской помощи). Журн. неврол. и психиатр. 1999; 4: 4–16.
6. *Михайлов Б.В., Сарвир И.М., Баженов О.С., Мирошниченко Н.В.* Соматоформні розлади – сучасна загальномедична проблема. Укр. мед. часопис 2003; 3 (35): 73–77.
7. *Собчик Л.Н.* СМІЛ. Стандартизованный многофакторный метод исследования личности. СПб.: Речь, 2003. 219 с.
8. *Синайко В.М.* Динамика предболезненных психических расстройств у студентов младших курсов. Медицина сегодня и завтра 1999; 1: 57–59.
9. *Зайцев В.П.* Вариант психологического теста mini-mult. Психол. журн. 1981; 3: 188–123.
10. Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. К.: Факт, 1999. 272 с.

**ОСОБЛИВОСТІ ОСОБИСТОСТІ ХВОРИХ НА СОМАТОФОРМНУ ВЕГЕТАТИВНУ ДИСФУНКЦІЮ СЕРЦЯ І СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ (F45.30)****А.В. Самохвалов**

Показано, що хворі на соматоформну вегетативну дисфункцію мають у середньому більш високий, однак такий, що знаходиться у межах нормальних значень профіль СБОУ, у порівнянні зі здоровими та особами, які мають окремі вегетативні порушення, що відображує високий ступінь напруги психологічних адаптаційних механізмів. Близькість усереднених профілів обстежених, зокрема у точці Hs (шкала іпохондрії, соматизації тривоги), свідчить про однакову їх психосоматичну предиспозицію в популяції. Виявлені вірогідні розходження профілю СБОУ за шкалами вірогідності та неправди є наслідком функціонального когнітивного зниження, пов'язаного із недостатнім вегетативним забезпеченням вищої нервової діяльності.

**Ключові слова:** соматоформна вегетативна дисфункція, вегетативна нервова система, скорочений багатфакторний опитувальник особистості (СБОУ), особливості особистості, медична психологія.

**FEATURES OF PERSONALITY IN PATIENTS WITH SOMATOFORM AUTONOMIC DYSFUNCTION OF HEART AND CARDIOVASCULAR SYSTEM (F45.30)****A.V. Samohvalov**

It's shown that the patients with somatoform autonomic dysfunction have higher mean MMPI profile, which nevertheless doesn't exceed the normal values, that shows the higher degree of psychological adaptive mechanisms strain. The proximity of mean profiles of all groups of examinees at the Hs-point (hypochondrias, scale of somatization of anxiety) reflects the same mean psychosomatic predisposition in population. Authentic differences in mean MMPI profiles at scales L and F are revealed that is a consequence of functional cognitive decrease related to insufficient vegetative maintenance of higher nervous activity.

**Key words:** somatoform autonomic dysfunction, autonomic nervous system, MMPI, features of personality, medical psychology.

Поступила 15.12.05

# АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

## СИНДРОМ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКОГО ГИПОГОНАДИЗМА В СТРУКТУРЕ ЭНДОКРИНОПАТИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ПОЛИКИСТОЗОМ ЯИЧНИКОВ ЧАСТЬ I. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

*С.С. Попова*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Проведено соматогенетическое исследование с синдромологическим анализом 349 больных с поликистозом яичников (ПКЯ). Выделены специфические и относительно специфические признаки, характеризующие группу из 40 больных с синдромом первичного гиперпролактинемического гипогонадизма. Оценка совокупности выделенных признаков обеспечивает диагностику данной патологии среди других эндокринопатий, сопровождающихся ПКЯ.

**Ключевые слова:** поликистоз яичников, гиперпролактинемическое состояние, соматогенетическое исследование, синдромологический анализ.

Морфологические изменения яичников, соответствующие их поликистозу, объединяют различные варианты эндокринной патологии, протекающие с нарушениями менструального цикла, фертильности, гирсутизмом и другими проявлениями гиперандрогении.

Хроническая ановуляция, являющаяся патогенетической основой формирования поликистоза яичников (ПКЯ), может быть обусловлена разнообразными гормональными нарушениями [1, 2], среди которых следует выделить гиперпролактинемия.

Общепризнано, что избыточная продукция пролактина относится к типичным признакам дизэнцефальной (центральной) формы ПКЯ, связанной с патологией гипоталамо-гипофизарной системы [1–3]. С учетом возможного поражения различных звеньев данной системы, управляющей работой периферической системы эндокринных желез, логично предположение о существовании не одной, а нескольких дизэнцефальных форм ПКЯ, различных как по патогенезу, так и по клиническим проявлениям. При этом в одних случаях гиперпролактинемия является ведущим фактором формирования ПКЯ, в других – повышение ее продукции является вторичным, сопутствующим основной патологии. Дифференцировка указанных вариантов гиперпролактинемических состояний необходима, исходя из практических

интересов, поскольку она определяет адекватное, патогенетически обоснованное лечение больных.

Выделение синдрома первичного гиперпролактинемического гипогонадизма (СПГГ) среди эндокринопатий, сопровождающихся ПКЯ, с оценкой его клинических особенностей или критериев дифференциальной диагностики явилось целью настоящей работы.

**Материал и методы.** На базе клиники Института проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины обследовано 349 больных в возрасте 18–43 лет с ПКЯ, наличие которого подтверждено данными УЗИ малого таза и пневмопельвиографии. Типичными жалобами больных были гирсутизм, нарушения менструального цикла и фертильности. В процессе сбора анамнестических данных учитывали характер месячных и время появления их нарушений, а также детородную функцию замужних женщин. При наличии гирсутизма отмечали время его появления (с менархе, до и после менархе). Для оценки объективного статуса (фенотипа) больных использовали генетический подход – соматогенетическое исследование с синдромологическим анализом [4]. Этот метод предусматривает оценку совокупности внешних морфологических изменений со стороны различных органов и систем, включая выявление малых аномалий развития (МАР). При выявлении 5 и более не индуцируемых друг другом МАР констатировали признак –

множественные МАР (ММАР). К триаде проявлений соединительнотканной дисплазии (СТД) отнесены арахнодактилия, генерализованная гипермобильность суставов и гиперэластичность кожи.

Выраженность избыточного оволосения определяли с помощью общепринятой шкалы гирсутичных зон Ферримана–Галвея [5].

Клиническая антропометрия включала оценку индекса массы тела (ИМТ=масса, кг/рост, м<sup>2</sup>) и типа телосложения. Нормальной массе тела соответствовал ИМТ от 18,5 до 24,9; избыточной (предожирению) – 25,0–29,9, ожирению –  $\geq 30,0$  [6]. При ИМТ  $\leq 29,9$  тип телосложения оценивали по величине отношения ширины плеч к ширине таза (ШП/ШТ), за его норму (1,05–1,12) принимали показатели 35 женщин контрольной группы. Тип ожирения определяли путем вычисления отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Показатели ОТ/ОБ от 0,80 до 0,85 соответствовали гиноидному, а  $\geq 0,85$  – андройдному типу [6].

К группе с СПГГ (1-я группа) отнесено 40 больных, у которых обнаружено значительное повышение уровня пролактина крови, подтвержденное 2–3-кратными исследованиями. При этом исключались такие причины гиперпролактинемии, как самостоятельная эндокринная патология и прием медикаментозных средств. Принадлежность к СПГГ определялась также следующими критериями:

1) наличием не менее трех признаков классического симптомокомплекса гипер-

пролактинемии – галактореи, аменореи, бесплодия, невынашивания беременности, гипоплазии матки, гипоэстрогении;

2) обнаружением микро- или макропролактиномы;

3) нормализацией менструального цикла и (или) наступлением беременности на фоне лечения парлоделом или бромкриптином;

4) отсутствием эффекта клиновидной резекции яичников.

Вторую группу составили 309 больных с другими эндокринопатиями, сопровождающимися ПКЯ, представленными суммарно. Для статистической обработки полученных данных использован метод Стьюдента в модификации Сепетлиева, позволяющий определить специфичность признаков сравниваемых групп [7]. С этой целью для каждого показателя определяли частоту (в %), с которой он встречается в группах, затем результаты сравнивали между собой количественно. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В таблице представлены клинические показатели, которые у больных с СПГГ (1-я группа) встречаются с достоверно более высокой частотой, чем у больных 2-й группы.

Так, относительно специфическими для СПГГ признаками являются вторичная аменорея, нарушения месячных и дебют гирсутизма после менархе, самопроизвольные аборт. К характерным для изучаемой группы объективным показателям отнесены резко выраженный гирсутизм и его отсут-

*Сравнительный анализ частот встречаемости клинических показателей у больных с синдромом первичного гиперпролактинемического гипогонадизма (1-я группа) и другими эндокринопатиями, сопровождающимися поликистозом яичников (2-я группа)*

Показатель	1-я группа		2-я группа		p
	n <sub>1</sub>	(P <sub>1</sub> ±m <sub>1</sub> )	n <sub>2</sub>	(P <sub>2</sub> ±m <sub>2</sub> )	
Вторичная аменорея	40	45±8	309	25±2	<0,05
Нарушения месячных после менархе	35	80±7	269	53±3	<0,001
Самопроизвольные аборт	32	31±8	197	13±2	<0,05
Развитие гирсутизма после менархе	32	66±9	304	47±3	<0,05
Отсутствие гирсутизма	40	20±8	309	2±1	<0,05
Гирсутичное число $\leq 17$	32	81±7	304	43±3	<0,001
Галакторея	40	50±8	309	14±2	<0,001
Предожирение	40	48±8	309	17±2	<0,001
ОТ/ОБ 0,80-0,85	10	100±2	149	44±4	<0,001
ШП/ШТ $\leq 1,12$	24	67±10	151	42±4	<0,05
Гипоплазия матки	40	50±8	309	30±3	<0,05

*Примечание.* n – количество наблюдений; P – частота встречаемости, %; m – ошибка процентов; p – степень достоверности.

вие, галакторея, предожирение, гипоплазия матки, а также женские пропорции тела. В то же время выделен ряд показателей, встречающихся только во 2-й группе, отсутствие которых можно расценивать как специфические признаки СПГГ. Такими признаками, в частности, оказались отсутствующие у больных 1-й группы яркие стрии:  $(38 \pm 3) \% *$ ,  $p < 0,001 **$ ; ММАР:  $(63 \pm 3) \% *$ ,  $p < 0,001 **$ ; триада проявлений СТД:  $(26 \pm 2) \% *$ ,  $p < 0,001 **$ ; гипертрофия клитора:  $(19 \pm 2) \% *$ ,  $p < 0,001 **$ ; ОТ/ОБ:  $0,85 (32 \pm 4) \% *$ ,  $p < 0,001 **$ ; ОТ/ОБ:  $0,80 (24 \pm 4) \% *$ ,  $p < 0,05 **$ .

**Обсуждение результатов.** Как показали проведенные исследования, среди больных с СПГГ не обнаружено ни одного клинического признака, который отсутствует в сравняваемой группе. Именно этим можно объяснить трудности диагностики данной патологии среди других эндокринопатий, сопровождающихся ПКЯ. Однако сравнительная оценка большого количества показателей, предусмотренная соматогенетическим исследованием с синдромологическим анализом, позволяет определить совокупность отличительных признаков этого варианта ПКЯ, что укладывается в понятие «фенотипический образ» больных с СПГГ. Его особенностью является отсутствие триады признаков СТД, а также ММАР, рассматриваемых в качестве фенотипических маркеров заболеваний с генетической детерминацией [4].

Большим с СПГГ абсолютно не свойственны также проявления гиперкортицизма (яркие полосы растяжения), которые, по общепризнанному мнению, относятся к типичным симптомам дизэнцефальной формы ПКЯ [1–3].

Характеризуя фенотип больных с СПГГ, можно отметить избыточную массу тела, соответствующую предожирению, и незначительную выраженность гиперандрогении, что подтверждается отсутствием у них гипертрофии клитора, сохранением женских пропорций тела и умеренным гирсутизмом. К

фенотипическим особенностям больных этой группы относятся и такие признаки, как галакторея и гипоплазия матки, которые соответствуют классическому симптомокомплексу гиперпролактинемии [8].

Таким образом, результатом проведенных исследований явилось выделение комплекса фенотипических особенностей, отличающих СПГГ от других клинических вариантов эндокринопатий с ПКЯ. Их обнаружение стало возможным благодаря соматогенетическому исследованию с синдромологическим анализом, что определяет перспективность использования этого метода с целью дифференцировки клинических вариантов ПКЯ.

### Выводы

1. Для синдрома первичного гиперпролактинемического гипогонадизма характерно отсутствие признаков генетически детерминированной патологии, что расценено в качестве его специфической особенности в сравнении с другими вариантами эндокринопатий с поликистозом яичников.

2. Относительно специфическими признаками синдрома первичного гиперпролактинемического гипогонадизма, характеризующими индивидуальный анамнез, явились вторичная аменорея, самопроизвольные аборт, а также появление гирсутизма и менструальных нарушений после менархе.

3. К фенотипическим особенностям больных с синдромом первичного гиперпролактинемического гипогонадизма относятся отсутствие ярких стрий, нерезко выраженные проявления гиперандрогении, а также предожирение, галакторея, гипоплазия матки.

4. Совокупность выделенных специфических и относительно специфических признаков формирует особенности фенотипа больных с синдромом первичного гиперпролактинемического гипогонадизма, оценка которых обеспечивает диагностику этого клини-

\* Частоты встречаемости показателей у больных 2-й группы.

\*\* Коэффициенты достоверности (p), вычисленные в сравнении с 1-й группой, где частота встречаемости признаков составляет  $(0 \pm 2) \%$ .

ческого варианта поликистоза яичников.

### Литература

1. Руководство по эндокринной гинекологии. Под ред. Е.М. Вихляевой. М.: Мед. информ. агентство, 2002. 768 с.
2. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. М.: Мед. информ. агентство, 1997. 592 с.
3. Козуб Н.И. Поликистоз яичников. Междунар. мед. журн. 1998; 4: 67–69.
4. Гречанина Е.Я., Песочина Э.А., Зеленый В.Н. Синдромологический анализ в клинической генетике: Метод. рекомендации. Харьков, 1992. 15 с.
5. Ferriman D., Gallway J.D. Clinical assessment of body hair growth in women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1961; 21: 1440–1447.

6. Балаболкин М.И., Клебанова Е.И., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). М.: Медицина, 2002. 751 с.

7. Сепетлиев Д.А. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. М.: Медицина, 1968. 419 с.

8. Венцовская И.Б., Ефименко О.А. Гиперпролактинемические состояния в практике гинеколога и методы их лечения. Репродуктивное здоровье женщины 2003; 3: 71–76.

**СИНДРОМ ПЕРВИННОГО ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЧНОГО ГІПОГОНАДИЗМУ В СТРУКТУРІ ЕНДОКРИНОПАТІЙ, ЯКІ СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ ПОЛІКІСТОЗОМ ЯЄЧНИКІВ.  
ЧАСТИНА І. ОЦІНКА КЛІНІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ**

**С.С. Попова**

Проведено соматогенетичне дослідження із синдромологічним аналізом 349 хворих із полікістозом яєчників (ПКЯ). Виділено специфічні й відносно специфічні ознаки, що характеризують групу з 40 хворих із синдромом первинного гіперпролактинемічного гіпогонадізму. Оцінка сукупності виділених ознак забезпечує діагностику даної патології серед інших ендокринопатій, які супроводжуються ПКЯ.

**Ключові слова:** полікістоз яєчників, гіперпролактинемічний стан, соматогенетичне дослідження, синдромологічний аналіз.

**SYNDROME OF PRIMARY HYPERPROLACTINEMIC HYPOGONADISM IN THE STRUCTURE OF ENDOCRINOPATHIES WHICH ACCOMPANIED BY POLYCYSTIC OVARIES.  
PART I. EVALUATION OF CLINICAL SIGNS**

**S.S. Popova**

Somatogenetic examination with syndromologic analysis of 349 patients with polycystic ovaries was carried out. Specific and relatively specific signs which characterize the group of 40 patients with primary hyperprolactinemic hypogonadism syndrome have been determined. Evaluation of the determined signs combination allows to conduct the diagnosis of this pathology among another endocrinopathies which accompanied by polycystic ovaries.

**Key words:** polycystic ovaries, hyperprolactinemic state, somatogenetic examination, syndromologic analysis.

*Поступила 07.11.05*

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТОВ ДЕЙСТВИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОГО ЭКСТРАКТА ПЛАЦЕНТЫ И ПРЕПАРАТА «ОВЕСТИН», ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОД КЛИМАКТЕРИЯ

*О.А. Перчик*

*Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков*

Показаны преимущества применения криоконсервированного экстракта плаценты в патогенетической терапии урогенитальных расстройств у женщин в период климактерия по сравнению с препаратом «Овестин» фирмы «Органон».

**Ключевые слова:** *урогенитальные расстройства, климакс, криоконсервированный экстракт плаценты.*

Климактерический период у большинства женщин наступает в возрасте 48–50 лет и совпадает с периодом наиболее активной социальной и профессиональной деятельности. У 50–60 % женщин климактерический период протекает с проявлениями патологии, которая классифицируется как климактерический синдром. Этот синдром характеризуется нейропсихическими и вазомоторными, урогенитальными и обменными расстройствами на фоне возрастных изменений в организме женщины. На долю урогенитальных нарушений (цисталгия, диспареуния, недержание мочи, сенильные кольпиты) приходится до 30–40 % [1]. Несмотря на то, что этиология и патогенез этих нарушений изучены достаточно хорошо, принципы их лечения обсуждаются до сих пор. Приходится с сожалением констатировать, что отдаленные результаты лечения урогенитальных расстройств неутешительны. Рецидивы заболевания через 6–10 месяцев отмечаются у 50–70 % пациенток [2]. Для применения фармакологических эстрогенсодержащих препаратов существует ряд противопоказаний [3]. Во-первых, это возраст, во-вторых, к климактерическому периоду у женщины, как правило, накапливаются различные общесоматические заболевания. Кроме того, перенесенные психотравмы, интоксикации, операции снижают качество жизни и отягощают течение климактерия.

На фоне гормональной перестройки в организме женщины во всех органах репродуктивной системы происходят инволютивные изменения: уменьшается масса матки, истончается эпителий влагалища, изменяется структура ткани яичников [4]. В связи с этим коррекция гормональных нарушений

у женщин в период климактерия является одной из главных проблем современной гинекологии. Клиническая медицина в настоящее время уделяет особое внимание предупреждению и лечению болезней в инволюционном периоде, особенно у женщин так называемого «третьего возраста» [2].

Нами было проведено исследование возможности применения криоконсервированного экстракта плаценты для коррекции урогенитальных нарушений в климактерический период. Действие этого препарата изучали в сравнении с действием препарата «Овестин» фирмы «Органон». Целью работы было определение эффективности лечения урогенитальных расстройств в климактерическом периоде у женщин с использованием криоконсервированного экстракта плаценты, полученного в Институте проблем криобиологии и криомедицины в сравнении с действием препарата «Овестин» фирмы «Органон».

**Материал и методы.** Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование и лечение женщин с урогенитальными расстройствами в возрасте от 49 до 79 лет, средний возраст – (47,9±0,5) лет. Женщин распределили в три клинические группы, сопоставимые по возрасту, длительности течения заболевания, клиническим данным и показателям дополнительных исследований.

Пациенток 1-й группы (25 чел.) лечили криоконсервированным экстрактом плаценты в виде внутримышечных инъекций по 1,5 мл через 2 дня на третий. Курс – 5 инъекций в сочетании с влагалищными тампонами с этим же препаратом. Пациентки 2-й группы (20 чел.) получали овестин в виде свечей по схеме, указанной в аннотации к препарату.

Все женщины предъявляли жалобы на сухость во влагалище, жжение, у некоторых отмечались цисталгия, диспареуния. Контрольную группу составили 20 женщин в климактерическом периоде без каких-либо патологических проявлений.

Всем женщинам были проведены бактериологическое, кольпоскопическое, цитологическое, кольпоцитологическое исследования, рН-метрия и аминотест. Биохимические методы исследования включали определение уровня гормонов в сыворотке крови – ФСГ (фолликулостимулирующий гормон), ЛГ (лютеинизирующий гормон), эстрадиол, пролактин, кортизол, тестостерон – методом ИФА. Кроме того, женщинам была предложена анкета для заполнения, в которой перечислялись жалобы, соответствующие урогенитальным расстройствам при климактерическом синдроме. С помощью этих анкет определяли степень тяжести нарушения у каждой женщины в баллах.

**Результаты и их обсуждение.** Основными жалобами пациенток были сухость во влагалище (70 %), зуд вульвы (40 %), болезненные ощущения при половом акте (50 %), нарушение контроля за мочеиспусканием – недержание мочи (20 %), частое мочеиспускание (40 %), положительный кашлевой тест – у 30 % опрошенных. Урогенитальные расстройства легкой степени наблюдались у 27 больных (60 %), средней – у 13 (29 %), тяжелой – у 5 женщин (11 %).

После применения криоэкстракта плаценты и овестина обследование повторили через 1 неделю.

После окончания введения криоэкстракта плаценты число женщин, жалующихся на сухость во влагалище и зуд вульвы, уменьшилось в два раза, а через 1 месяц указанные жалобы исчезли у всех женщин. Процент пациенток с легкой степенью урогени-

тальных расстройств снизился на 47, со средней степенью тяжести – на 43, тяжелой – на 66, что подтверждалось клинико-лабораторными показателями и результатами бимануального исследования. У 68 % женщин кариопикнотический индекс (КПИ) при кольпоцитологическом исследовании стал превышать 30 %. У 68 % женщин произошла полная нормализация микробиоценоза влагалища. В 90 % случаев при кольпоскопическом осмотре не было выявлено изменений, характерных для атрофического кольпита. У 72 % больных рН влагалищного содержимого снизился до 4,5–5,0.

Через полгода после введения препарата только у одной женщины возник рецидив заболевания, а у двух наблюдался рецидив через 1 год после лечения. Следует отметить, что у всех женщин после лечения улучшилось общее самочувствие, у некоторых нормализовался сон, повысилась работоспособность. Результаты лечения криоконсервированным экстрактом плаценты отображены в табл. 1.

В группе женщин, которым проведено лечение препаратом «Овестин», результат был несколько хуже (табл. 2). Количество женщин, жалующихся на сухость во влагалище и зуд вульвы, уменьшилось на 35 % через 1 неделю после окончания курса лечения, однако уже через 1 месяц после окончания лечения у 4 женщин (20 %) эти симптомы возобновились. Количество пациенток с урогенитальными расстройствами легкой степени снизилось на 35 %, с расстройствами средней степени тяжести – на 33 %, тяжелой – на 50 %. Через полгода рецидив заболевания возник у 11 женщин, что составило 55 %. Лишь у 40 % больных КПИ стал превышать 30 %. У 60 % женщин значение рН влагалищного содержимого понизилось до 4,5–5,0. В 70 % случаев при кольпоскопическом

Таблица 1. Результаты лечения женщин криоконсервированным экстрактом плаценты

Степень выраженности урогенитальных расстройств	Число женщин		% к общему числу (n = 25)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Легкая	15	7	60	28
Средняя	7	4	28	16
Тяжелая	3	1	12	4

Таблица 2. Результаты лечения женщин препаратом «Овестин»

Степень выраженности урогенитальных расстройств	Число женщин		% к общему числу (n = 20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Легкая	12	7	60	35
Средняя	6	4	30	20
Тяжелая	2	1	10	5

осмотре не было выявлено изменений, характерных для атрофического кольпита.

#### **Выводы**

Применение криоконсервированного экстракта плаценты при урогенитальных нарушениях у женщин климактерического возраста показало высокую клиническую эффективность. Препарат обладает местным

противовоспалительным, регенераторным и гормонозаместительным действием, улучшает трофику тканей, положительно влияет на общее состояние женщин, улучшая их «качество жизни». Больные хорошо переносят лечение данным препаратом, он может быть рекомендован для лечения урогенитальных расстройств в климактерическом периоде.

#### **Литература**

1. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М.: Мед. информ. агентство, 1998: 261–263.
2. Крымская М.Л. Климактерический период. М.: Медицина, 1989: 25.
3. Паузогест в менопаузе – решение многих проблем. Новые медицинские технологии 2003; 2: 28–29.
4. Белоусов Ю.Б., Мoiseев В.С., Лепяхин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: Унив. версум, 1993: 345 с.

#### **ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТІВ ДІЇ КРІОКОНСЕРВОВАНОГО ЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ І ПРЕПАРАТУ «ОВЕСТИН», ЗАСТОСОВУВАНИХ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ УРОГЕНІТАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ У ЖІНОК У ПЕРІОД КЛІМАКТЕРІЇ**

*О.А. Перчик*

Показано переваги застосування кріоконсервованого екстракту плаценти в патогенетичній терапії урогенітальних розладів у жінок у період клімактерію в порівнянні з препаратом «Овестин» фірми «Органон».

*Ключові слова:* урогенітальні розлади, клімакс, кріоконсервований екстракт плаценти.

#### **COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF EFFECT RESULTS OF CRYOPRESERVED PLACENTA EXTRACT AND «OVESTIN» PREPARATIONS, USED TO TREAT UROGENITAL DISORDERS IN WOMEN DURING CLIMACTERIUM**

*О.А. Perchik*

It is shown the advantages of cryopreserved placenta extract in pathogenic therapy of urogenital disorders in women during climacterium are under consideration in comparison with Ovestin preparation (Organon).

*Key words:* urogenital disorders, climacterium, cryopreserved placenta extract.

*Поступила 11.10.05*

## ПЕРЕБІГ ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ХРОНІЧНОЮ HCV- І ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ

*Р.М. Міцюда**Ужгородський національний університет**Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика*

Проаналізовано перебіг 63 пологів у жінок з коінфекцією HCV/ВІЛ, а також 100 пологів у жінок без обтяженого соматичного анамнезу. Встановлено, що у перших роди частіше є швидкими та передчасними, протікають з достовірно більшою кількістю раннього злиття навколоплідних вод та на фоні більшої крововтрати.

**Ключові слова:** *пологи, коінфекція HCV/ВІЛ, ускладнення.*

Вірусні гепатити (ВГ), незважаючи на досягнення в медицині та постійне впровадження нових медичних технологій з метою контролю над інфекційними процесами, залишаються суттєвою причиною підвищення захворюваності та смертності.

ВГС є найбільш розповсюдженою хворобою печінки у світі – носіями його збудника є від 150 до 500 млн землян [1]. Хронічний ВГС (ХВГС) у останні 5 років вийшов на перше місце по захворюваності та важкості ускладнень. У структурі захворюваності ХВГ у країнах Західної Європи на долю HCV-інфекції припадає 60–80 %. Більше того, близько 70 % усіх померлих від хронічних захворювань печінки страждали саме ХВГС [2].

При вагітності ВГС особливо впливає на перебіг гестаційного процесу не справляє [3, 4]. Оскільки ВГС може бути пов'язаним з наркоманією, прогноз у вагітної в гострій стадії вкрай несприятливий. Однак таке поєднання зустрічається рідко. Хоча з цим твердженням згодні не всі науковці. Так, німецькими вченими показано, що у позитивних анти-ВГС жінок частота передчасних пологів складає 29 % (при 19 % у контрольній групі), а частота кесаревого розтину сягає 42 % при 21 % в популяції [5]. Автори [6] виявили коінфекцію ВІЛ/HCV у 62,5 % пацієнтів. Автори [7–9] встановили, що якщо частота перинатальної передачі збудника ВГС складає 5 %, то при коінфекції з ВІЛ вона зростає до 15–25 %. ВІЛ-інфіковані вагітні відносяться до групи ризику з виникнення кровотеч під час вагітності, пологів і післяродового періоду [10]. Особливо актуальною є проблема вивчення поєднання даних інфекцій у вагітних.

Загальносвітова тенденція до підвищення захворюваності ХВГС і зростання числа ВІЛ-інфікованих підтверджують необхідність вивчення впливу коінфекції ВІЛ/HCV на перебіг пологів.

Метою дослідження було простежити перебіг пологів у жінок з HCV- і ВІЛ-інфекцією

для прогнозування та попередження акушерських ускладнень.

**Матеріал і методи.** Проаналізовано перебіг 63 пологів у жінок з HCV- і ВІЛ-інфекцією, які народжували на базі пологового будинку № 4 м. Києва (група порівняння – ГП) і 100 у жінок, що народжували у фізіологічному відділенні пологового будинку м. Ужгорода (контрольна група – КГ). На кожен випадок заповнювалася розроблена нами карта дослідження. Вихідною документацією служили індивідуальні карти вагітних та історії пологів. Групи були однорідні за віком, соціальним станом, певною мірою за спеціальністю (домогосподині або жінки, що працюють за фахом, що не пов'язаний з фізичними навантаженнями та контактом з тератогенними речовинами), проживають у межах одного часового поясу та в умовах помірно-континентального клімату.

За час проведення дослідження частота передчасних пологів у роділь м. Києва коливалася від 4,9 до 6,2 %, м. Ужгорода – від 1,9 до 2,9 %. Цікаво, що кількість пологів, завершених оперативним абдомінальним шляхом, була більшою у жінок з фізіологічного відділення (КГ) – 12–18 % проти 8,4–11,5 % у жінок з обсерваційного відділення (ГП). Перинатальна смертність зареєстрована меншою у роділь м. Ужгорода – 7,4–9,0 ‰ проти 10,6–14,6 ‰ в м. Києві.

У всіх 63 випадках ХВГС мав характер інфекційного процесу з низьким рівнем реплікативної активності вірусу. Щодо ВІЛ-інфекції, то усім роділлям виставлена стадія персистуючої генералізованої лімфаденопатії. У однієї жінки діагноз ХВГС був встановлений за 1 рік до вагітності, у 2 – даний термін склав 1–2 роки, у 8 – від 3 до 5 років, у 4 – від 6 до 10 років, більше 10 років страждали на дану патологію 6 жінок. У 42 жінок з м. Києва дата початку захворювання не встановлена. 22,2 % вагітних з коінфекцією HCV/ВІЛ страждали на наркоманію під час гестації, а 15,9 % – мали залежність в анамнезі.

Діагноз ВГ встановлювався на основі анамнестичних, епідеміологічних, клінічних і лабораторних даних. Комплексне лабораторне обстеження включало біохімічні тести, виявлення в крові маркерів ВГ та ВІЛ-інфекції методом імуноферментного аналізу (проводився на програмованих термостатах шейкерах Т-СУ і ST-3L за допомогою тест-систем «Вектор-Бест», Новосибірськ) і методом полімеразної ланцюгової реакції (використовувався ампліфікатор «Терцій» ТП-4ПЦР-0,1, Росія). Діагноз ВГ та ВІЛ-інфекції верифікований інфекціоністом.

Статистична обробка проведена з використанням t-критерію Стьюдента в модифікації Н.М. Амосова та співавт. [11]. Критичний рівень значущості прийнято 5 %.

**Результати та їх обговорення.** Розглянуто найбільш фертильно активні категорії жінок. Категорія ВООЗ 15–49 років видозмінена та розбита на вікові інтервали: до 20; 21–25; 26–30 і 31–35 років. У всіх підгрупах досягнутий рівень значущості  $p > 0,05$ , що засвідчують числові дані: до 20 років – (21,0±4,1) % у КГ та (17,5±4,8) % у ГП ( $t=0,56$ ); 21–25 років – (46,0±5,0) та (41,2±6,2) % відповідно ( $t=0,59$ ); 26–30 років – (17,0±3,8) та (28,6±5,7) % ( $t=1,69$ ); 31–35 років – (16,0±3,7) та (12,7±4,2) % ( $t=0,59$ ). Коефіцієнт кореляції вікових па-

раметрів КГ та ГП склав 0,84, тобто між групами існує тісний лінійний зв'язок.

Результати аналізу пологів представлені у таблиці.

За результатами дослідження, швидкими пологами були у 9,5 % жінок з ГП проти 2 % у жінок КГ ( $p > 0,05$ ;  $t=1,9$ ). Передчасними пологами були у 5 (7,9 %) жінок ГП при відсутності таких у родиль з м. Ужгорода (КГ). Якщо первинні слабості родових сил зареєстровані тільки у жінок КГ (3 %), то вторинні переважали у жінок ГП – 3,2 % проти 1 % у представниць фізіологічного відділення ( $p > 0,05$ ;  $t=0,89$ ).

Родопідсилення частіше застосовувалося в пологах у жінок з м. Ужгорода – 4 % проти 3,2 % у представниць обсерваційного відділення ( $p > 0,05$ ;  $t=0,28$ ). Родозбудження ж частіше ускладнило пологи у представниць КГ – 14 % проти 9,5 % у жінок ГП ( $p > 0,05$ ;  $t=0,5$ ). Встановлено достовірне зростання кількості випадків раннього злиття навколоплідних вод у жінок з обсерваційного відділення – 33,3 % проти 19 % у жінок КГ ( $p < 0,05$ ;  $t=2,01$ ), кількість випадків дородового злиття навколоплідних вод була більшою у жінок КГ – 18 % проти 7,9 % у жінок ГП ( $p < 0,05$ ;  $t=1,96$ ). Великими частіше були новонароджені кияни – 11,1 % проти 6 % новонароджених ужгородян ( $p > 0,05$ ;  $t=1,1$ ).

*Перебіг пологів у жінок досліджуваних груп*

Нозологічна форма	КГ		ГП	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Швидкі пологи	2	2	6	9,5
Передчасні пологи	–	–	5	7,9
Первинна слабкість РД	3	3	–	–
Вторинна слабкість РД	1	1	2	3,2
Родопідсилення	4	4	2	3,2
Родозбудження	14	14	6	9,5
Дородове злиття навколоплідних вод	18	18	5	7,9
Раннє злиття навколоплідних вод	19	19	21	33,3
Великий плід	6	6	7	11,1
Передеклампися	2	2	4	6,3
Кесарів розтин	9	9	5	7,9
Щільне прикріплення плаценти	2	2	1	1,6
Ручне відділення та видалення плаценти	3	3	1	1,6
Ручна ревізія порожнини матки	5	5	1	1,6
Інструментальна ревізія порожнини матки	2	2	5	7,9
Дефект плаценти та оболонок	4	4	6	9,5
Гіпотонія матки	4	4	2	3,2

*Примітка.* РД – родова діяльність.

Передеклампації супроводжували пологи у 6,3 % пародиль ГП та у 2 % – з КГ ( $p > 0,05$ ;  $t = 1,29$ ). Як засвідчують дані, статистично достовірної різниці між групами не виявлено у частоті кесаревого розтину (7,9 % у ГП та 9 % у КГ;  $p > 0,05$ ;  $t = 0,24$ ); кількості випадків щільного прикріплення посліду (1,6 % у ГП та 2 % у КГ;  $p > 0,05$ ;  $t = 0,59$ ); частоті ручного відділення та видалення плаценти (1,6 % у ГП та 3 % у КГ;  $p > 0,05$ ;  $t = 0,61$ ) та кількості завершення пологів інструментальною ревізією порожнини матки (7,9 % у ГП та 5 % у КГ;  $p > 0,05$ ;  $t = 0,73$ ).

У представниць обсерваційного відділення виявлена стійка тенденція до зростання кількості дефектів плацентарної тканини та оболонок (9,5 % проти 2 %;  $p > 0,05$ ,  $t = 1,9$ ). Гіпотонії матки ускладнили 4 % пологів жінок м. Ужгорода та 3,2 % – м. Києва ( $p > 0,05$ ,  $t = 1,9$ ). Середня крововтрата у жі-

нок КГ склала 237,3 мл (середнє квадратичне відхилення 132,92) у жінок ГП – 290,95 мл (середнє квадратичне відхилення 161,7;  $p > 0,05$ ;  $t = 0,77$ ).

#### Висновки

Пологи у жінок з коінфекцією HCV/ВІЛ частіше є швидкими та передчасними, протікають з достовірно більшою кількістю раннього злиття навколоплідних вод на фоні більшого об'єму крововтрати.

Зрозуміло, що кількість обстежених не є достатньою для остаточного визначення впливу коінфекції HCV/ВІЛ на перебіг пологів, але все ж може вказувати на тенденційно небезпечні ускладнення. Можливо, було б цікавим з практичного і наукового погляду провести порівняння перебігу пологів у жінок, що страждають HCV-інфекцією та ВІЛ-інфекцією без поєднання з HCV.

#### Література

1. Харченко Н.В., Порохницький В.І., Топольницький В.С. Вірусні гепатити. К.: Фенікс, 2002. 296 с.
2. Сологуб Т.В., Соколов С.В., Скорина А.Д., Борганова М.В. Длительное проспективное наблюдение за носителями вируса ГВ с использованием клинико-лабораторных и морфологических исследований. Терап. архив 2001; 11: 23–25.
3. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада, 2003. 816 с.
4. Paternoster D.M., Santarossa C., Grella P. et al. Viral load in HCV-RNA-positive pregnant women. Am. J. Gastroenterol. 2001; 96 (9): 2751–54.
5. Hillemanns P., Dannecker C., Kimmig R., Hasbargen U. Obstetric risks and vertical transmission of hepatitis C virus infection in pregnancy. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2000; 79: 543–547.
6. Машковський І.А., Мороз Л.В. Коінфекція ВІЛ/HCV: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України. Тернопіль: Укрмедкнига, 2004: 140–141.
7. Долгушина Н.В., Макацарія А.Д. Вирусные инфекции у беременных: Руководство для врачей. М.: Триада-Х, 2004. 143 с.
8. Newell M.L., Pembrey L. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. Drugs Today (Barc.) 2002; 38 (5): 321–337.
9. Roberts E.A., Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. Hepatology 2002; 36 (5 Suppl 1): S106–13.
10. Перинатальные инфекции: Практич. пособие. Под. ред. А.Я. Сенчука, З.М. Дубоссарской. М.: МИА, 2005. 318 с.
11. Амосов Н.М., Сидоренко Л.Н., Минцер О.П. и др. Факторы риска протезирования митрального клапана. Грудная хирургия 1975; 3: 9–16.

#### РОДЫ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКОЙ HCV- И ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

*Р.М. Мицода*

Проведен анализ течения 69 родов у женщин с коинфекцией HCV/ВИЧ, а также 100 родов у женщин без отягощенного соматического анамнеза. Установлено, что роды у представительниц обсервационного отделения чаще бывают быстрыми и преждевременными, протекают с достоверно большим количеством раннего излития околоплодных вод и на фоне большей кровопотери.

**Ключевые слова:** роды, коинфекция HCV/ВИЧ, осложнения.

#### CONFINEMENT OF THE WOMEN WHO ARE SUFFERED FROM THE COINFECTION HCV/HIV DURING PREGNANCY

*Р.М. Mitsoda*

We examined of the labor of 63 women who had suffered from the coinfection HCV/HIV during gestation. It was demonstrated the increase of the rate of rapid and preterm labor, early rupture of amniotic fluid sac and bleeding in the delivery.

**Key words:** labor, coinfection HCV/HIV, complications.

Поступила 07.12.05

## ХАРАКТЕРИСТИКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ ДІВЧАТ ІЗ ВПЕРШЕ ВИНИКЛИМИ ПУБЕРТАТНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ

*В.О. Диннік*

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

Обстежено 75 дівчат-підлітків із вперше виниклими пубертатними матковими кровотечами (ПМК), які за клінічними ознаками були розподілені на дві групи: із ремітуючим перебігом захворювання та без ремітуючих кровотеч (група порівняння). Визначалися рівні гонадотропних, стероїдних гормонів, простежено добові коливання ЛГ, ФСГ, ПРЛ. З'ясовано, що тільки в однієї третини хворих обох груп реєструвалася нормогонадотропінемія. Хворим із ремітуючим перебігом захворювання була більш притаманна гіпогонадотропінемія, значно частіше відзначалася наявність добових коливань ФСГ і ЛГ. Ремітуючі кровотечі в жодному випадку не супроводжувались гіперестрогенемією.

**Ключові слова:** дівчата-підлітки, маткові кровотечі, ремітуючий перебіг, добовий ритм, гонадотропні і стероїдні гормони.

Розлади менструального циклу займають провідне місце в структурі гінекологічних захворювань у підлітків. Однією із форм цих порушень є пубертатні маткові кровотечі (ПМК). Серед госпіталізованих дівчат питома вага хворих із ПМК коливається, за даними різних авторів, від 20 до 46 % [1–3]. Головною причиною дисфункціональних маткових кровотеч у підлітковому віці є функціональна незрілість ЦНС і порушення регуляції оваріально-менструального циклу на рівні гіпоталамо-гіпофізарної системи, а звідси і зміни в продукції стероїдних гормонів. Від характеру зв'язків між гонадотропними та стероїдними гормонами залежить становлення і подальше функціонування репродуктивної системи [4–6].

За клінічним перебігом ПМК можна розподілити на вперше виниклі і рецидивуючі. Серед дівчат з вперше виниклими кровотечами нами виділена група, яка мала особливості в клінічному перебігу кровотечі. Це дівчата з ремітуючим перебігом захворювання. З'ясування особливостей функціональних порушень у системі гіпоталамус–гіпофіз–яєчники–наднирники при різних клінічних варіантах ПМК дозволить розширити уявлення про патогенез ПМК, сприятиме розробці вискоєфективних технологій лікування дівчат з цією патологією при різних формах її перебігу.

Метою даного дослідження було визначення особливостей гормонального статусу при ремітуючих ПМК.

**Матеріал і методи.** Під наглядом знаходилось 75 дівчат із ПМК. В залежності від клінічного перебігу їх було розподілено на дві групи: 1-ша – 25 дівчат, у котрих кровотечі

мали ремітуючий характер; 2-га (порівняння) – 50 дівчат із вперше виниклими матковими кровотечами, без ремітуючого перебігу. Обидві групи співпадали за віком. Усім хворим проводили комплексне клініко-лабораторне обстеження. Гормональний статус оцінювали за визначенням концентрації лютеотропного гормону (ЛГ), фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ), пролактину (ПРЛ) і стероїдних гормонів у крові. Статистичну обробку даних проводили з використанням t-критерію Стьюдента та методу кутового перетворення Фішера ( $t_{\phi}$ ).

**Результати та їх обговорення.** Згідно з даними літератури, імпульсна секреція гонадотропінів з'являється на початку пубертату, спершу тільки уві сні, і є першим індикатором дозрівання. З прогресуванням пубертату імпульсний характер продукції гонадотропінів устанавлюється і не під час сну. Імпульси ЛГ і ФСГ не завжди співпадають, що пов'язане з різними швидкостями кліренсу обох гормонів [7, 8].

Для з'ясування існування нічних коливань ЛГ та ФСГ визначали вміст цих гормонів о 8.00 ранку і о 2.00 годині вночі. Розбіжності денних і нічних показників більш ніж на 30 % розцінювалися як наявність добових коливань гонадотропінів. Аналіз отриманих даних показав, що у дівчат із ремітуючими кровотечами коливання гонадотропних гормонів відмічалися вірогідно частіше, ніж у інших підлітків із вперше виниклими ПМК. Фізіологічний ритм секреції лютропіну мав місце у половини хворих цієї групи, фолітропіну – тільки у кожної п'ятої. Інвертований ритм продукції цих гормонів спостерігався у 25,0 % дівчат лише в молодшому віці. Від-

сутність добових коливань ЛГ відзначалася у 25,0 % підлітків даної групи, а ФСГ – вірогідно частіше більше ніж у половини дівчат (58,3 %,  $p < 0,04$ ). У хворих групи порівняння відмічалася така сама тенденція: частіше реєструвалися коливання лютропіну, ніж фолітропіну (50,0 проти 15,6 %,  $p < 0,001$ ). Проте у них, на відміну від дівчат 1-ї групи, значно частіше відмічався монотонний тип секреції як ЛГ, так і ФСГ в ранкові і нічні години. Причому це було більш притаманне хворим молодшого віку. Слід зазначити, що у старших підлітків обох груп не реєструвався інвертований ритм лютропіну.

Можна припустити, що, незважаючи на те, що у підлітків 2-ї групи кровотечі дебютують через 1–2 роки після менархе, тобто менструальний вік у них вірогідно більший, ніж у підлітків 1-ї групи, відбувається уповільнення процесів прогресування пубертату. «Незрілі» гіпоталамо-гіпофізарні зв'язки є більш вразливими до негативної дії пошкоджуючих факторів, що і стає підґрунтям появи розладів менструальної функції.

Фізіологічний ритм секреції ЛГ спостерігався тільки у дівчаток з нормальними або зниженими рівнями ЛГ в ранкові часи і не реєструвався у хворих з підвищеним ЛГ вранці. Інвертований же ритм зафіксовано при нормальному або підвищеному рівні ЛГ в ранкові години. По відношенню до ФСГ такої закономірності не простежувалося. Важливими є результати вивчення ранкових рівнів гонадотропних гормонів. Виявилось, що нормогонадотропінемія зустрічалася з однаковою частотою серед хворих обох груп (1-ша – у 33,3 %; 2-га – у 34,1 %). Гіпергонадотропінемія реєструвалася тільки у хворих 2-ї групи (4,5 %). При ремітуючих кровотечах вона була відсутня. Навпаки, гіпогонадотропінемія відзначалася у підлітків 1-ї групи значно частіше, ніж у підлітки 2-ї групи (26,7 проти 6,8 %;  $p < 0,03$ ).

Десинхронізований тип продукції гонадотропнів переважав в обох групах (1-ша – 66,7 %; 2-га – 65,9 %). Ізольоване зниження рівня ФСГ значно частіше відмічалось у дівчат із ремітуючими кровотечами (40,0 проти 15,9 %;  $p < 0,03$ ). У цих же дівчат з однаковою частотою реєструвалося як зниження, так і підвищення рівня ФСГ. У хворих 2-ї групи підвищені цифри ФСГ відзначалися значно частіше, ніж низькі (34,1 проти 15,9 %;  $p < 0,02$ ). Що стосується ЛГ, то в обох групах його рівень знижувався (1-ша – 40,0 проти 6,7 %,  $p < 0,01$ ; 2-га – 27,3 проти 4,5 %,  $p < 0,001$ ).

Аналіз співвідношення ЛГ/ФСГ показав, що більш ніж у половини хворих воно порушено, причому в обох групах у бік зни-

ження (1-ша – 40,0 проти 13,3 % відповідно,  $p < 0,03$ ; 2-га – 36,4 проти 13,6 % відповідно,  $p < 0,001$ ). Звертало на себе увагу те, що навіть при нормогонадотропінемії тільки у 71,4 % хворих 1-ї групи і 68,2 % 2-ї групи співвідношення ЛГ/ФСГ знаходилось у межах фізіологічних значень.

Вміст ПРЛ у сироватці крові у третини хворих обох груп був порушений. Причому ці зміни рівною мірою стосувалися як його підвищення, так і зниження. Слід зазначити, що низькі цифри ПРЛ відмічалися лише у хворих з нормальною і різко зниженою концентрацією естрадіолу ( $E_2$ ). Добовий ритм секреції ПРЛ зберігався у всіх підлітків із ремітуючим характером захворювання. У 13,3 % хворих 2-ї групи не реєструвалися коливання вмісту ПРЛ в ранкові і нічні години. Це, насамперед, стосується дівчат молодшого віку.

З метою виявлення особливостей концентрації стероїдних гормонів досліджувалася їх рівень у сироватці крові в ранкові години. Нормоестрогенія відмічалася тільки у третини хворих 1-ї групи (29,4 %) і у 22,9 % хворих 2-ї групи. Не мала розбіжностей і була домінуючою в обох групах гіпоестрогенія (70,5 та 68,8 % відповідно). Лише у підлітків 2-ї групи реєструвалися гіперестрогенні форми кровотечі.

ПМК поза залежністю від клінічного варіанту перебігу проходили в більшості випадків на фоні нормальних показників тестостерону (Т) в сироватці крові. Проте більш ніж у третини дівчат 1-ї групи відмічалось відхилення концентрації Т у бік її підвищення (33,3 проти 14,6 % у підлітків 2-ї групи,  $p < 0,05$ ). При розподілі підвищених значень Т на помірно високі ( $>2,6 < 4,0$  нмоль/л) і значно високі ( $>4,0$  нмоль/л) з'ясувалось, що тільки при помірно високому Т спостерігалось збільшення питомої ваги дівчат із ремітуючим плином захворювання (26,6 проти 8,3 %,  $p < 0,04$ ). За частотою значне підвищення Т не різнилося в обох групах і зустрічалось у 6,7 % підлітків 1-ї групи і 6,3 % – 2-ї групи. Вивчення співвідношення Т/ $E_2$  (індекс гіперандрогенізації – ІГ) показало, що його відхилення були більш притаманні дівчаткам 2-ї групи (61,9 проти 21,4 % в 1-й групі,  $p < 0,001$ ). Треба зазначити, що якщо у хворих 2-ї групи зміни індексу Т/ $E_2$  рівною мірою стосувалися як його підвищення (28,6 %), так і зниження (33,3 %), то у дівчаток 1-ї групи – тільки підвищувалися (27,3 %), тобто спостерігалася гіперандрогенія. З огляду на те, що більш ніж у половини підлітків 2-ї групи (58,8 %, що в 1,3 раза частіше, ніж у інших хворих із вперше виниклими кровотечами) відзначалось різке

зниження  $E_2$ , а у третини – підвищення Т, збільшення цього індексу можна розцінити як відносну гіперандрогенію.

Більш ніж у половини хворих кровотечі виникли на фоні нормокортизолемії (1-ша група – 62,5 %; 2-га – 59,5 %). Разом з тим у значної частини підлітків відзначався підвищений рівень К (1-ша група – 37,5 %; 2-га – 33,3 %). Зниження рівня кортизолу (К) в сироватці крові реєструвалося тільки у дівчат 2-ї групи поза залежністю від тривалості кровотечі (7,1 %).

Концентрація естріолу ( $E_3$ ) була порушеною у 63,6 % хворих 1-ї групи та у 48,3 % 2-ї групи. Треба зазначити, що у дівчат 1-ї та 2-ї груп напрямок цих змін був протилежний. Для хворих з ремітуючими кровотечами притаманним було підвищення рівня  $E_3$ , для хворих 2-ї групи – його зниження. Порушення співвідношення  $E_3/E_2$  реєструвалися у всіх підлітків 1-ї та у 80,8 % – 2-ї групи. Причому коливання як у бік підвищення, так і зниження були однаковими в обох групах.

Можна припустити, що значна тривалість кровотечі у хворих із ремітуючим перебігом пов'язана саме з підвищеним рівнем  $E_3$ . Встановлено, що  $E_3$  та  $E_2$  конкурують за зв'язок з активними центрами рецепторних білків матки. Є відомості про важливу роль  $E_3$  в регуляції моторної активності міометрія. Накопичення  $E_3$  негативно впливає на моторну активність матки і сприяє подовженню тривалості кровотечі [9, 10].

Отже, одержані результати свідчать, що дебют пубертатних маткових кровотеч відбувається на фоні порушень гонадотропної функції. Визначено відмінності між гормональними параметрами при ремітуючих кровотечах та інших вперше виниклих, які стосуються, у першу чергу, формування добових коливань ЛГ і ФСГ, відсутності гіпергонадотропіємії при ремітуючому перебігу за-

хворювання, вірогідного збільшення серед них питомої ваги дівчат із низьким рівнем ФСГ у ранкові години. Ремітуючі кровотечі не супроводжувались гіперестрогенією, навпаки, значне зниження  $E_2$  (0,14 нмоль/л) реєструвалося у них в 1,3 раза частіше, а підвищення Т і  $E_3$  – в 3 рази перевищувало аналогічні показники у інших дівчат із вперше виниклими кровотечами.

### Висновки

1. Дебют кровотечі у половини випадків відбувається на фоні інфантильного типу взаємовідношення ЛГ/ФСГ (коефіцієнт < 0,5). Разом з тим у дівчат без ремітуючих кровотеч значно частіше відмічаються підвищення рівня ФСГ, проте не формуються добові його коливання. У підлітків із ремітуючими кровотечами, навпаки, на фоні зниження рівня ФСГ і ЛГ майже у половини хворих формуються коливання цих гонадотропінів.

2. Тільки у третини хворих пубертатні маткові кровотечі виникають на фоні нормогонадотропіємії. Гіпергонадотропіємія не реєструється у хворих із ремітуючим перебігом кровотеч, а гіпогонадотропіємія відмічається вірогідно частіше, причому в старшому віці в 4 рази частіше, ніж в молодшому.

3. У дівчат з ремітуючими кровотечами не зустрічаються гіперестрогенні форми, на відміну від дівчат без ремітуючого характеру захворювання, у яких кровотеча на тлі гіперестрогенії реєструється в 8,3 % випадків.

4. Майже у половини хворих ремітуючі кровотечі виникають на фоні гіперестріолемії, що вірогідно частіше, ніж у підлітків без ремітуючих кровотеч. У всіх дівчат з ремітуючими кровотечами порушено співвідношення  $E_3/E_2$ , на відміну від інших, у майже 20 % яких цей коефіцієнт знаходиться у межах нормальних значень.

### Література

1. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. М.: МИА, 2000. 332 с.
2. Вовк І.Б., Петербурзька В.Ф., Хомінська З.Б. До питання про лікування ювенільних маткових кровотеч у періоді статевого дозрівання. Педіатр., акуш. і гінекол. 2002; 2: 125–128.
3. Дынник В.А. Особенности клинических проявлений пубертатных маточных кровотечений (ПМК) в современных условиях и методы их негормонального лечения. Буковинськ. мед. вісник 2000; 2–3: 56–59.
4. Бабичев В.Н. Нейроэндокринный контроль процессов пубертации у человека и приматов. Пробл. эндокринологии 1994; 4: 51–56.
5. Литвінова Л.Б. Дисбаланс статевих гормонів у пубертаті як фактор патогенезу деяких форм ендокринного безпліддя. Ендокринологія 2001; 1: 74–79.
6. Миронова В.А., Кузнецова И.В. Особенности системы гипоталамус–гипофиз–яичники у женщин с ювенильными маточными кровотечениями в анамнезе. Акуш. и гинекол. 1997; 2: 40–43.
7. Репродуктивная эндокринология. Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джоффе. М.: Медицина, 1998. 701 с.
8. Арушанян Э.Б. Фармакотерапия заболеваний. Эксперим. и клин. фармакология 1992; 2: 75–77.

**ХАРАКТЕРИСТИКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ВПЕРВЫЕ ВОЗНИКШИМИ ПУБЕРТАТНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ****В.А. Дынный**

Обследованы 75 девочек-подростков с впервые возникшими маточными кровотечениями, которые по клиническим признакам были разделены на две группы: с ремитирующим течением заболевания и с впервые возникшими кровотечениями без проявлений ремитирующего характера (группа сравнения). Определены уровни гонадотропных, стероидных гормонов, прослежены суточные колебания ЛГ, ФСГ, ПРЛ. Выяснено, что только у одной трети больных обеих групп регистрировалась нормогонадотропинемия. Для больных с ремитирующим течением заболевания более характерной была гипогонадотропинемия, достоверно чаще, чем в группе сравнения, регистрировались суточные колебания ФСГ и ЛГ. Ремитирующие кровотечения не сопровождалась гиперэстрогемией.

**Ключевые слова:** *девочки-подростки, маточные кровотечения, ремитирующее течение, суточный ритм, гонадотропные и стероидные гормоны.*

**CHARACTER OF HORMONAL STATUS IN THE GIRLS WITH INITIAL PUBERTAL UTERINE BLEEDINGS****V.O. Dynnik**

75 adolescent girls with initial PUB were subdivided into 2 research groups according to the clinical signs of the disease: girls with remittent course of the disease and girls was without RB. The levels of gonadotropic and steroidal hormones, as well as diurnal fluctuations of LH, FSH and PLR findings were established in the study. It was revealed that only in a third of the patients in both groups normogonadotropinemia was registered. Hypogonadotropinemia was characteristic of the patients with remittent course of the disease. Diurnal FSH and LH fluctuations were also registered more often in our patients. That RB in no case were accompanied with hyperestrogenemia.

**Key words:** *adolescent girls, uterine bleedings, remittent course, diurnal rhythm, gonadotropic steroidal hormones.*

*Поступила 23.05.05*

## МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ

### РЕГЛАМЕНТАЦІЯ ПРАВА НА ОХОРОНУ ЗДОРОВ'Я В КОНСТИТУЦІЇ ЄВРОПЕЙСЬКОГО СОЮЗУ

*В.Ф. Москаленко*

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

Показано історичний шлях становлення Європейського Союзу та формування його правових засад. Охарактеризовано структуру нового міжнародно-правового документу – Конституції Європейського Союзу. Проаналізовано право на охорону здоров'я, яке регламентовано цим документом. Висвітлено співвідношення норм Конституції та положень інших визначальних нормативно-правових документів міжнародного і європейського рівнів щодо права на охорону здоров'я.

**Ключові слова:** міжнародне право, європейська правова система, право на охорону здоров'я, Європейський Союз, Конституція, національне законодавство, розподіл компетенцій, європейський та рамковий закон.

Створення передумов і забезпечення стало розвинутого суспільства та найповнішої реалізації прав і свобод людини потребує високого рівня глобалізації та інтеграції, прикладом якого є формування міждержавної організації нового типу – Європейського Союзу.

Правовим базисом інтеграційного процесу стали засновницькі угоди Європейських співтовариств, у тому числі дві Угоди про Європейські співтовариства (1957), Декларація основних прав і свобод та Хартія Співтовариства про основні соціальні права робітників (1989).

У 1967 р. відбулося злиття виконавчих органів Співтовариств. Це стало основою для існуючої нині структури, до складу якої на той час входили шість країн Європи: Бельгія, Люксембург, Нідерланди, Німеччина, Франція, Італія [1]. У 1973 р. до них приєдналися Великобританія, Данія, Ірландія, у 1981 р. – Греція, у 1986 р. – Іспанія і Португалія, у 1995 р. – Австрія, Фінляндія, Швеція, у 2004 р. – Естонія, Кіпр, Латвія, Литва, Мальта, Польща, Словачія, Словенія, Угорщина, Чехія. Об'єднання відбулося на основі Римської угоди 1957 р. та Маастрихтської угоди 1991 р. В результаті було створено політичний, економічний, монетарний союз – Європейський Союз (ЄС).

Розбудова цієї організації здійснювалася за допомогою комунітарного методу, який передбачає створення наднаціональних політичних інститутів, наділених реальними владними повноваженнями. Вказані інсти-

тути почали управління з окремих сфер діяльності, досягнувши керівництва більш широкими сферами суспільного буття. Внаслідок поступок держав у своїх суверенних прерогативах відбулося певне злиття державних суверенітетів у єдиний механізм політичної влади. ЄС набув окремих атрибутів державності, зокрема сформував власну правову систему, громадянство, єдиний економічний простір, законодавчі, адміністративні та судові інститути. Виникла потреба у створенні власної Конституції [2]. З цією метою було скликано установчі збори, названі Європейським конвентом, який протягом лютого 2002 р. – липня 2003 р. розробив проект «Угоди, яка встановлює Конституцію для Європи» [3].

У Конституції ЄС закладено принципи правової демократичної держави, пріоритети прав людини, сформульовано інструменти гармонійного поєднання інтересів окремої особистості, держав, регіонів, наднаціональних і міжнародних утворень. Конституція ЄС є взірцем формування способів і засобів демократичного правового вирішення глобальних проблем сучасними правовими методами.

Структурно документ включає в себе преамбулу, чотири основні частини і велику кількість значних за обсягом додатків у вигляді протоколів, які є невід'ємними складовими частинами Конституції.

У преамбулі накреслено основні ідеологічні засади, цілі, завдання та перспективи розвитку ЄС, проголошено прихильність

Союзу цінностям демократії, гуманізму, рівності, свободи, розуму і поваги до закону, а також відповідальності сучасників перед майбутніми поколіннями. Встановлено, що об'єктом Конституції є народи Європи, держави, громадяни та особи, які знаходяться на її території.

Принципи конституційного устрою викладено у частині I Конституції. В ній зафіксовано загальні цілі і принципи Союзу, основні права і громадянство, порядок розмежування компетенції між Союзом і державами, які входять до його складу, статус керівних органів, систему правових актів, правотворчу і правозастосовну процедуру, гарантії демократичного функціонування організації, правила фінансування й прийняття бюджету, правові основи відносин із сусідніми державами, порядок вступу та виходу з даного об'єднання.

Частина II Конституції містить в своїй основі текст «Хартії Європейського Союзу про основні права» (2000 р.) з деякими змінами і доповненнями. В ній встановлено необхідність дотримання вже закріплених у діючому законодавстві ЄС прав і свобод та можливості щодо їх розширення [4].

Порядок реалізації компетенції Союзу в різних сферах суспільного життя, норми внутрішнього устрою і діяльності окремих інститутів і органів Союзу встановлює частина III «Політика і функціонування Союзу». У ній регламентується порядок прийняття рішень наднаціональними органами Союзу на основі принципу делегування, утверджуються положення загального застосування, у тому числі щодо заборони дискримінації усіх форм, охорони здоров'я, захисту навколишнього середовища, прав споживачів, підкреслюється потреба в забезпеченні соціальної і територіальної згуртованості.

Частина IV «Загальні і заключні положення» містить правила введення в дію Конституції, порядок її перегляду і відміни засновницьких угод, які діяли раніше, положення про офіційні мови.

Особлива значущість прав людини у даній Конституції та наступність у відстоюванні прав, зафіксованих діючим законодавством з тенденцією до їх розширення, підтверджена внесенням в Конституцію положень Хартії Союзу про основні права. Документом забезпечено можливість доповнення переліку прав новими, які виникають в результаті соціального, наукового, технологічного розвитку та прогресу. Чітко прослідковується спрямованість до законодавчого закріплення не мінімального рівня прав людини, як прийнято у міжнародній правовій практиці, а максимально можливого.

Згідно з частиною II Конституції захист прав і свобод людини за допомогою права ЄС не витісняє і не підмінює відповідні правові механізми держав-членів. Навпаки, це ще один з правових механізмів, який одночасно уніфікує існуючі національні системи захисту прав і свобод та об'єднує їх з діючими міжнародними та регіональними правовими документами. Перелік і зміст прав, визначених частиною II Конституції, свідчить про принципово нову тенденцію у формуванні гуманітарного права, спрямовану на обмеження негативних наслідків інтеграції, інтернаціоналізації і глобалізації та розвиток принципів демократії і правової держави.

Надзвичайно важливі правові норми соціальної сфери буття закріплено у розділі IV «Солідарність» частини II Конституції.

Право на охорону здоров'я визначено у статті II-95 цього документу. Згідно зі статтею кожен має право звертатися до профілактичних заходів у сфері охорони здоров'я і користуватися медичним обслуговуванням на умовах, передбачених національними законодавствами та національною практикою. При визначенні і здійсненні усіх напрямів політики і діяльності Союзу забезпечується високий рівень охорони здоров'я людей.

Основні права людини, викладені в Конституції, у тому числі право на охорону здоров'я (стаття II-95), імплементовано з Хартії ЄС про основні права і свободи (стаття 35). Тобто вказані права здійснюються на умовах, передбачених національним законодавством і практикою, що склалася. ЄС бере на себе відповідальність за підтримку високих стандартів захисту людського здоров'я при розробці і реалізації своєї політики і дій.

Право на охорону здоров'я в Конституції ЄС кореспондується також з нормами Європейської соціальної хартії (стаття 11 вказаної Хартії) [5–7]. У відповідності до п. 1 цієї статті сторони, які домовляються, беруть на себе зобов'язання «ліквідувати, наскільки це можливо, причини поганого здоров'я». На думку комітету незалежних експертів, держава виконує цей загальними словами викладений обов'язок, якщо має належну і загальнодоступну державну систему охорони здоров'я, яка дозволяє надавати медичну допомогу всьому населенню та забезпечувати профілактику і діагностику хвороб і включає «спеціальні заходи із захисту здоров'я матерів, дітей, осіб похилого віку; загальні заходи, спрямовані на попередження забруднення повітря і води; захист від радіації та шуму, контроль якості продуктів харчування і стану довкілля та боротьбу з алкоголізмом і наркоманією».

Відповідно до п. 2 статті 11 Європейської соціальної хартії держави беруть зобов'язання «надавати консультативні і просвітницькі послуги з метою зміцнення здоров'я і розвитку у людей почуття особистої відповідальності за своє здоров'я», тобто передбачається створення системи просвіти у сфері охорони здоров'я.

Відповідно до пп. 1–3 цієї статті держави беруть зобов'язання «попереджувати, наскільки це можливо, епідемічні та інші захворювання». Комітет незалежних експертів прагне до того, щоб держави-учасники організували належні програми вакцинації, створили широкопрофільні медичні служби у всіх початкових і середніх школах, а також посилили контроль і дотримання стандартів за якістю продуктів харчування.

Той факт, що право на охорону здоров'я здійснюється виключно на основі норм національного законодавства і практики, зумовлений тим, що положення статті 152 Угоди, яка засновує ЄС, відносять сферу охорони здоров'я до спільної компетенції Співтовариства і держав-членів, причому Співтовариство у даній сфері може лише доповнювати національну політику з охорони здоров'я. Отже стаття II-95 Конституції ЄС кореспондує зі статтею 152 Угоди.

Передбачено, що реалізація прав, закріплених у частині II Конституції ЄС, здійснюється різними інституціями в залежності від їх компетенцій. Компетенція Союзу подібна до федеративної. В ній виділено сферу виняткової компетенції Союзу, тобто питання, які повністю перейшли у його ведення від держав-членів. Виняткова компетенція охоплює п'ять сфер, зокрема встановлення митного тарифу на зовнішніх кордонах в межах митного союзу, встановлення правил конкуренції, необхідних для функціонування внутрішнього ринку ЄС, і деякі інші.

Спільна компетенція Союзу і держав-членів передбачає можливість нормотворчих повноважень останніх. Проте вони можуть здійснювати їх лише в тих межах, які встановлено для них європейськими інститутами. Спільна компетенція є найбільш широкою за своїм обсягом категорією компетенції Союзу. Вона охоплює внутрішній ринок, соціальну політику, транспорт, охорону навколишнього середовища тощо.

Ще одна специфічна категорія компетенції Союзу – це компетенція щодо здійснення діяльності, «яка підтримує, координує та доповнює». Вона включає ті сфери громадського життя, які найбільш тісно пов'язані з традиційним устроєм окремих держав-членів, зокрема охорону здоров'я, культуру тощо. Втручання ЄС у ці сфери повинно бути

мінімальним і стосуватися, здебільшого, надання фінансової чи іншої підтримки та рекомендацій. В межах даної категорії компетенції Союз, як правило, не може проводити гармонізацію законодавства та інших нормативно-правових актів держав-членів.

Відповідно до повноважень Союзу у сфері діяльності з підтримки координації та доповнення стаття III-278 закріплює положення, які стосуються цієї діяльності з охорони здоров'я. У статті наголошується, що при визначенні та здійсненні усіх напрямів політики і діяльності Союзу забезпечується високий рівень охорони здоров'я людей. Згідно з нормами вказаної статті діяльність Союзу, яка доповнює собою національну політику, спрямована на поліпшення охорони здоров'я, а також на профілактику хвороб і недуг людей та на попередження причин, що створюють загрозу для фізичного і психічного здоров'я. Вона включає боротьбу з великими лихами, сприяючи дослідженню їх причин, шляхів поширення і способів попередження, а також інформування та просвіту в питаннях охорони здоров'я; спостереження за серйозними транскордонними загрозами здоров'ю, раннє попередження про їх появу і боротьбу з ними.

До компетенції Союзу входить доповнення діяльності, яку проводять держави-члени з метою скорочення патогенних впливів наркотичних засобів на здоров'я, у тому числі шляхом інформування і профілактики. Союз заохочує співробітництво держав-членів у сферах, вказаних у даній статті, і, якщо необхідно, надає підтримку їхній діяльності. Зокрема, Союз заохочує співробітництво держав-членів, спрямоване на поліпшення взаємодоповнення їхніх служб охорони здоров'я в трансграничних регіонах.

У взаємозв'язку з Європейською комісією держави-члени координують один з одним свою політику і свої програми у сфері охорони здоров'я. Комісія у тісному контакті з державами-членами може вживати будь-які ініціативи, корисні для сприяння цій координації, зокрема, ініціативи з встановлення орієнтирів і показчиків, з організації обміну передовою практикою і підготовкою необхідних матеріалів для періодичних спостережень і оцінок. Європейський парламент обов'язково підлягає інформуванню про ці заходи.

Конституція ЄС передбачає створення сприятливих умов для співробітництва з третіми країнами і компетентними міжнародними організаціями у сфері охорони здоров'я.

Основним документом, який сприяє досягненню цілей охорони здоров'я, є євро-

пейський закон або рамковий закон. Ним встановлюються наступні заходи з вирішення загальних проблем безпеки: такі, що закріплюють високі стандарти якості і безпеки органів і матеріалів людського походження, крові і продуктів крові, ці заходи не перешкоджають державам-членам зберігати або вводити більш суворі захисні заходи; заходи у ветеринарній і фітосанітарній сферах, безпосередньою метою яких є захист громадського здоров'я; такі, що закріплюють високі стандарти якості і безпеки медикаментів і медичного обладнання; заходи зі спостереження за серйозними транскордонними загрозами здоров'ю, з раннього попередження про їх прояви і боротьби з ними.

Європейський закон або рамковий закон приймається після консультації з Комітетом регіонів і Економічним і соціальним комітетом. Він може встановлювати заохочувальні заходи, спрямовані на охорону і поліпшення здоров'я людей, зокрема, на боротьбу з великими лихами транскордонного характеру, а також заходи, безпосередньою метою яких є захист громадського здоров'я від тютюну і зловживання алкоголем, виключаючи при цьому будь-яку гармонізацію законодавчих і регламентних положень держав-членів.

Діяльність ЄС згідно з Конституцією проводиться за умови дотримання обов'язків держав-членів з визначення своєї власної політики охорони здоров'я, а також з організації та надання медичної допомоги та послуг. До сфери відповідальності держав-членів відноситься управління службами охорони здоров'я і медичної допомоги, а також виділення коштів для їхнього функціонування.

Отже, розробка Конституції ЄС зумовлена об'єктивними новими умовами масштабних якісних перетворень політико-правової організації суспільного життя. З прийняттям Конституції було створено унікальну комплексну наднаціональну систему права ЄС, що поєднує внутрішньодержавні риси з міжнародно-правовими характеристиками. В Конституції відображено весь спектр прав людини, включаючи громадянські і політич-

ні, а також соціальні, економічні та культурні. Документом встановлено три сфери компетенції Союзу: виняткову, спільну з державами-членами та підтримуючу.

Право на охорону здоров'я згідно з Конституцією включає право кожного звертатися до профілактичних заходів у сфері охорони здоров'я і користуватися медичним обслуговуванням на умовах, передбачених національними законодавствами та національною практикою. При цьому Союз зобов'язується визначати і здійснювати свою політику та діяльність з метою забезпечення високого рівня охорони здоров'я людей. Регламентція права на охорону здоров'я в Конституції ЄС узгоджується з його трактуванням у Хартії ЄС про основні права, кореспондується з положеннями Європейської соціальної хартії та відповідає статті 152 Угоди, яка зазначає ЄС.

Реалізацію права на охорону здоров'я передбачено забезпечувати національними інституціями згідно з національним законодавством, а компетенція Союзу полягає у наданні підтримки, координації та доповненні цієї діяльності. Сформована в результаті такого поєднання державних і міжнародних функцій гнучка інтеграційна конструкція створює можливості більш ефективного вирішення питань забезпечення реалізації права на охорону здоров'я.

З огляду на потребу в удосконаленні національного законодавства України, у тому числі законодавства з охорони здоров'я, та його наближенні до європейського, вивчення тенденцій розвитку міжнародного і регіонального європейського права з питань охорони здоров'я, особливостей його інтерпретації в Конституції Європейського Союзу, має надзвичайно важливе значення. Дослідження правових положень Конституції дозволяє врахувати в законотворчій діяльності загальноновизнані й апробовані норми і регламенти, а також закласти механізми, спрямовані на створення ефективного правового поля для забезпечення максимальної реалізації права людини на здоров'я та його охорону.

### Література

1. Основы права Европейского Союза: схемы и комментарии: Учеб. пособие. Под ред. проф. С.Ю. Кашкина. М.: ИНФРА-М, 2002. 137 с.
2. *Weiler J.H.H.* The Constitution of Europe. Cambridge: Cambridge University Press 1999; 312: 99–101.
3. Конституция Европейского Союза: Договор, устанавливающий Конституцию для Европы (с комментарием). М.: ИНФРА-М, 2005. 622 с.
4. Хартия Европейского Союза об основных правах. Комментарий. Под ред. проф. С.Ю. Кашкина. М.: Юриспруденция, 2001. 208 с.
5. Европейское право. Под ред. проф. Энтина. М., 2000.
6. *Москаленко В.Ф.* Особливості та тенденції становлення і розвитку європейського законодавства з питань охорони здоров'я. Охорона здоров'я України 2004; 3: 5–15.

7. Гомьен Д., Харрис Д., Зваак Л. Европейская конвенция о правах человека и Европейская социальная хартия: право и практика. М.: МНИИМП, 1998.

#### РЕГЛАМЕНТАЦИЯ ПРАВА НА ОХРАНУ ЗДОРОВЬЯ В КОНСТИТУЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО СОЮЗА

**В.Ф. Москаленко**

Показан исторический путь становления Европейского Союза и формирования его правовых основ. Охарактеризована структура нового международно-правового документа – Конституции Европейского Союза. Проанализировано право на охрану здоровья, регламентирующееся этим документом. Освещено соотношение норм Конституции и положений других определяющих нормативно-правовых документов международного и европейского уровня, касающихся права на охрану здоровья.

**Ключевые слова:** международное право, европейская правовая система, право на охрану здоровья, Европейский Союз, Конституция, национальное законодательство, распределение компетенций, европейский и рамочный закон.

#### REGULATION RIGHT FOR HEALTH IN CONSTITUTION OF EUROPEAN UNION

**V.F. Moskalenko**

In this article is revealed the historic way of the formation of European Union and legal basis of its activity. There is described structure of the new international and legal document – the Constitution of European Union. There is analyzed the right for health, regulated by this document. There is studied correlation of Constitutional norms and tenets of other specifics of normative and legal documents on international and European levels, concerning the right for health care.

**Key word:** international law, European legal system, the right for health care, Constitution, National legislation, division of competences, European and framework laws.

*Поступила 27.02.06*