

ЭРОЗИВНЫЙ ДУОДЕНИТ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ХЕЛИКОБАКТЕРНЫМ ГАСТРИТОМ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Т.А. СОЛОМЕНЦЕВА

Институт терапии АМН Украины, г. Харьков

Приведены результаты изучения особенностей эрозивного дуоденита (ЭД) у лиц молодого возраста с хроническим хеликобактерным гастритом. Обследованы 110 больных хроническим гастритом (ХГ), ассоциированным с *Helicobacter pylori* (Нр). ЭД выявлен у 34 (30,9 %) больных ХГ, из них у 27 (79,4 %) обнаружен дуоденогастральный рефлюкс различной степени выраженности. Частота встречаемости ЭД не зависела от продолжительности персистенции Нр. ЭД чаще обнаруживался у пациентов с сильной и средней степенью обсеменения Нр и активностью гастрита. У больных с ЭД отмечены более высокие показатели секреторной активности желудка.

Ключевые слова: эрозивный дуоденит, *Helicobacter pylori*, хронический гастрит, гистологические изменения слизистой оболочки желудка.

Эрозивные изменения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта встречаются довольно часто. Они обнаруживаются в 2-15 % случаев всех эндоскопических исследований желудка и двенадцатиперстной кишки [1,2]. Эрозии могут локализоваться в желудке, чаще всего в антральном отделе и в двенадцатиперстной кишке [3]. Нередко эрозивные изменения сопровождаются тяжелыми заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой систем, почек и других органов [4-6].

При поражении желудочно-кишечного тракта эрозивный дуоденит (ЭД) наиболее часто сочетается с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (51 %) и хроническим холециститом (15 %) [7]. При ЭД в большинстве случаев диагностируется дуоденогастральный рефлюкс (ДГР) [8,9]. Эрозии образуются как в нормальной слизистой оболочке, так и на фоне острого или хронического гастрита (ХГ) [10]. По данным некоторых авторов, эрозивный гастродуоденит является предъязвенным состоянием [11]. У лиц молодого возраста на фоне хронического хеликобактерного гастрита часто обнаруживаются эрозии луковицы двенадцатиперстной кишки [12,13].

Однако несмотря на имеющиеся сведения об эрозивных изменениях желудка и двенадцатиперстной кишки, отсутствует четкое представление об этиологии и патогенезе эрозий, нет их четкой классификации [14]. До настоящего времени нет однозначного ответа на вопрос, являются ли эрозивные изменения желудка и двенадцатиперстной кишки самостоятельным заболеванием или проявлением патологического процесса в других органах, в том числе и желудочно-кишечного тракта.

Целью нашей работы явилось изучение эрозивных поражений двенадцатиперстной кишки у лиц молодого возраста с наличием хронического хеликобактерного гастрита.

Методы исследования. Обследовано 110 больных ХГ, ассоциированным с *Helicobacter pylori* (Нр), в возрасте 18 – 30 лет, из них 43 (39 %) женщины, 67 (61 %) мужчин. Диагноз устанавливали на основании комплексного клинко-инструментального обследования. Кислотообразующую функцию желудка изучали путем проведения внутрижелудочной рН-метрии по методике Чернобрового [15] с определением базального и стимулированного рН; стимуляцию проводили 0,02 %-ным раствором гистамина.

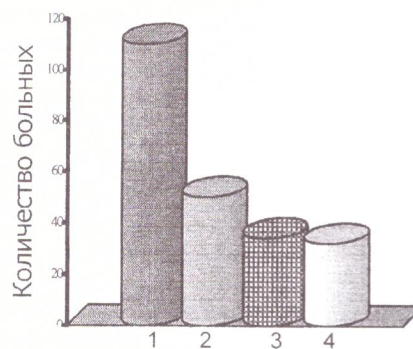
Всем больным проводили фиброгастродуоденоскопию с визуальной оценкой морфологических и функциональных нарушений желудка и двенадцатиперстной

кишки. О наличии и степени ДГР судили по присутствию желчи в желудке. При обнаружении её в антральном отделе диагностировали I степень ДГР, в теле желудка – II, в субкардиальном отделе и своде желудка – III степень.

С целью гистологического исследования слизистой оболочки гастродуоденальной зоны всем больным проводилась прицельная биопсия с взятием биоптатов из антрального отдела, тела и угла желудка. В гистологических срезах, окрашенных по Гимзе, определяли активность воспаления, степень обсеменения Нр, наличие атрофии и кишечной метаплазии. Патологические изменения оценивали по визуально-аналоговой шкале в соответствии с требованиями Сиднейско-Хьюстонской классификации [16] и регистрировали: сильные – 3 балла, средние – 2 балла, слабые – 1 балл.

Диагностику Нр осуществляли гистологическим и уреазным методами при помощи унифицированного де-нол-теста. Результат считали положительным при изменении окраски индикатора в течение 3 часов.

Результаты. При эндоскопическом исследовании у всех больных обнаружена гиперемия и отек слизистой оболочки желудка. Наличие хронического активного гастрита подтверждено гистологически. Морфофункциональные изменения гастродуоденальной зоны показаны на рисунке.



Эндоскопические изменения желудка и двенадцатиперстной кишки:

1 – гиперемия и отек антрального отдела желудка; 2 – гиперемия и отек луковицы 12-перстной кишки; 3 – эрозия луковицы 12-перстной кишки; 4 – дуоденогастральный рефлюкс.

ХГ антрального отдела желудка сочетался с дуоденитом в 50 (45,4 %) случаев. Эрозивные измене-

ния встречались только в двенадцатиперстной кишке и обнаружены у 34 больных (30,9 %). ДГР различной степени выраженности выявлен у 32 (29,0 %) больных.

Была проанализирована частота встречаемости ЭД в зависимости от длительности персистенции Нр. Оказалось, у больных с длительным (в среднем $8,5 \pm 2,1$ года) и коротким (менее двух лет) анамнезом ЭД встречался одинаково часто – в 18 (36 %) и 16 (26,6 %) ($p > 0,05$) случаях.

При оценке секреторной активности желудка у больных с наличием ЭД отмечены достоверно ($p < 0,05$) более высокие показатели кислотообразующей функции желудка, чем у пациентов без эрозивных изменений (табл. 1).

тверждалось, как правило, двумя методами диагностики. При сопоставлении степени обсеменения Нр и активности гастрита в группах больных с наличием и отсутствием ЭД выявлены достоверные различия (табл. 2).

Пациенты с наличием ЭД имели более сильную степень обсеменения Нр и активности гастрита. У больных с ЭД в 79,4 % случаев (27 человек) выявлен ДГР. Рефлюкс I степени обнаружен у 5 (14,7 %), II – у 22 (64 %), III – у 7 (20,5 %) больных.

Выводы. У лиц молодого возраста ЭД с одинаковой частотой встречается у пациентов с длительным и коротким периодом персистенции Нр. У больных с наличием ЭД отмечены более высокие показатели ки-

Таблица 1

Показатели кислотообразующей функции желудка

Обследуемая группа	Показатели пристеночного pH	
	базальный	стимулированный
Больные с ЭД	$1,03 \pm 0,34$	$0,82 \pm 0,27$
Больные без ЭД	$2,81 \pm 0,25^*$	$1,96 \pm 0,19^*$

Примечание. Здесь и в табл. 2 * - различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с показателями при ЭД.

Таблица 2

Показатели степени обсеменения Нр и активности гастрита

Обследуемая группа	Показатели в баллах по визуально аналоговой шкале	
	степень обсеменения Нр	степень активности гастрита
Больные с ЭД	$2,21 \pm 0,37$	$2,01 \pm 0,54$
Больные без ЭД	$1,63 \pm 0,25^*$	$1,56 \pm 0,26^*$

Хеликобактерная инфекция обнаружена у 101 обследованного больного (91,8 %). Все пациенты с ЭД были инфицированы Нр, присутствие бактерий под-

слотности желудка, степени обсеменения Нр и степени активности гастрита. ЭД наиболее часто сочетался с ДГР.

Список литературы

- Водолагин В.Д. Эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки: Руководство по гастроэнтерологии. М., 1995; 1:437-457.
- Успенский Ю.П. Эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки. С.-Пб. врач. ведомости 1994; 5:21-25.
- Аруин Л.И., Ильченко А.А. Хронические эрозии желудка. Арх. патол. 1985; 2:26-32.
- Арутюнян В.М., Григорян Э.Г., Егоян Г.А., Арутюнян Р.В. Об эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной области при гипертонической болезни. Новое в гастроэнтерологии. М., 1996; 1:6-7.
- Руководство по гастроэнтерологии. Под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева. М.: Медицина, 1995; 1:670.
- Хазанов А.И., Ивлев А.С., Пискунов Г.Г. и др. Осложненные формы хронического панкреатита. Рос. журн. гастроэнтерол. и гепатол. 1994; 3:18-19.
- Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Трида-Х., 1998; 482.
- Гриб В.М. Участие желчных кислот при повреждении желудка при гастродуоденальном рефлюксе у больных язвенной болезнью и эрозивным гастритом. М., 1990; 42-44.
- Шептулин А.А. Диагностика и лечение нарушений моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта. Рос. мед. журн. 1997; 5:22:1448-1451.
- Гриневиц В.В., Успенский Ю.П. Эрозивные состояния гастродуоденальной области. Рос. мед. журн. 1998; 6:3:149-153.
- Успенский Ю.П. Клинико-морфологическая характеристика эрозивных дуоденитов. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1994. 28с.
- Богачев Р.С. Зависимость клинического течения и исходов хронического дуоденита от некоторых особенностей его патогенеза. Клин. мед. 1996; 3:44-46.
- Дорофеев Г.И., Успенский В.М. Гастродуоденальные заболевания в молодом возрасте. М.: Медицина, 1984.
- Гриневиц В.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. О классификации эрозивных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Клин. мед. 1996; 1:75-77.
- Чернобровый В.Н. Экспресс-методика внутрижелудочной pH-метрии. Лаб. дело 1990; 3:13-17.
- Аруин Л.И. Новая классификация гастрита. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1997; 7:3:82-86.

Резюме

Наведено результати вивчення особливостей ерозійного дуоденіту (ЕД) в людей молодого віку з хронічним хелікобактерним гастритом. Обстежені 110 хворих на хронічний гастрит (ХГ), асоційований з *Helicobacter pylori* (Нр). ЕД виявлений у 34 (30,9 %) хворих на ХГ, з них у 27 виявлено дуоденогастральний рефлюкс різного ступеня вираженості. Частота стрівальності ЕД не

залежала від тривалості персистенції Hp. ЕД частіше знаходили у пацієнтів з сильним і середнім ступенем засіву Hp і активністю гастриту. У хворих з ЕД відзначено більш високі показники секреторної активності шлунка.

Ключові слова: ерозійний дуоденіт, *Helicobacter pylori*, хронічний гастрит, гістологічні зміни слизової оболонки шлунка.

Summary

The article presents the results of study of features erosive duodenitis (ED) at the persons of young age with chronic helicobacter gastritis. 110 patients chronic gastritis (CG), associated with *Helicobacter pylori* (Hp) are surveyed. ED is revealed at 34 (30,9 %) patients CG, from them in 27 persons (79,4 %) is found out gastro-duodenal reflux of a various degree. The frequency of detection ED did not depend on duration persistence Hp. ED more often it was found out in patients with a strong and average degree dissemination Hp and activity of gastritis. At the patients with ED the higher parameters secretory of activity of a stomach are marked.

Key words: erosive duodenitis, *Helicobacter pylori*, chronic gastritis, histological of evolution of a mucous membrane of the stomach.

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ФАКТОРОВ ВАЗОРЕГУЛЯЦИИ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А.Н. КОРЖ

Институт терапии АМН Украины, г. Харьков

Изучены взаимоотношения факторов регуляции сосудистого тонуса у 57 больных с хронической сердечной недостаточностью при лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Показано, что ИАПФ в значительной степени подавляют функционирование патологической детерминанты вазоконстрикции, вследствие чего благоприятствуют ее деградации и ослаблению патологического процесса. Применение ИАПФ привело к выраженному снижению доминирования вазоконстрикторов местного действия, в результате чего в конце курса терапии выявлен относительный баланс антисистемно-системных отношений механизмов вазорегуляции. Следовательно, терапия ИАПФ вызвала выраженную деградацию местной и усилила активность центральной патогенетической структуры.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, факторы регуляции сосудистого тонуса, хроническая сердечная недостаточность.

С момента появления первых сообщений об ингибиторах ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) интенсивно велись экспериментальные и клинические исследования. Это позволило расширить и углубить представления о механизме действия ИАПФ, определить новые возможности терапевтического использования этой группы лекарственных средств [1-3].

Нейрогуморальные системы организма способствуют поддержанию гомеостаза в системе кровообращения, но в то же время играют интегративную роль в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) [4,5]. Так, вазоконстрикция, вызванная вазопрессорином и эндотелином-1, способствует увеличению сосудистого сопротивления, в результате чего повышается постнагрузка, которая, в свою очередь, ведет к формированию «порочного круга» со снижением сердечного выброса, повышенной нейрогуморальной активности, сосудистого сопротивления, к прогрессирующему поражению сердца и его ремоделированию [6].

Получены убедительные доказательства того, что эффективность ИАПФ при ХСН определяется их способностью подавлять нейрогуморальную активацию [7,8]. Однако остается невыясненной роль отдельных факторов регуляции сосудистого тонуса в реализации терапевтических эффектов ИАПФ.

Цель настоящей работы – изучение взаимоотношений факторов регуляции сосудистого тонуса у больных с ХСН при лечении ИАПФ.

Материал и методы исследований

Обследовано 57 больных с ХСН II-IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), получавших на фоне базисной терапии диуретиками и сердечными гликозидами ингибиторы АПФ

(ИАПФ) – каптоприл и эналаприл. Из них 38 мужчин и 19 женщин в возрасте от 35 до 63 лет (средний возраст $54,3 \pm 6,1$). У 17 больных ХСН был II ФК, у 29 – III ФК и у 11 – IV ФК.

У 46 больных ХСН явилась следствием ИБС, причем у 32 больных ИБС сочеталась с гипертонической болезнью. 17 больных перенесли в прошлом (не менее чем за 1 год до исследования) инфаркт миокарда, из них 12 – трансмуральный. У 8 больных причиной ХСН была дилатационная кардиомиопатия, у 3 – гипертоническая болезнь. Длительность ХСН до начала исследования колебалась от 2 до 14 лет.

Суточная доза ИАПФ подбиралась индивидуально и составляла для каптоприла 37,5-75,0 мг, для эналаприла – 5-15 мг. Курсовое лечение продолжалось в течение 7-8 недель.

Количественные определения уровней ангиотензина II, эндотелина-1, тромбосана B_2 , стабильного метаболита простагландина 6-кето-ПГФ_{1α}, предсердного натрийуретического фактора (ПНУФ), брадикинина, инсулина, циклического 3', 5'-гуанозинмонофосфата (цГМФ) и вазопрессина в плазме крови проводили радиоиммунологическим и иммуноферментным методами, адреналина и норадреналина – флюорометрическим методом.

Группа сравнения, получавшая базисную терапию диуретиками и сердечными гликозидами, включала 53 больных. Сравнимые группы не имели значимых различий по степени выраженности ХСН, полу, возрасту, уровню артериального давления.

Результаты и их обсуждение

Для сравнения степени динамики изучаемых вазоконстрикторов (эндотелин-1, ангиотензин II, адреналин, норадреналин, вазопрессин, тромбосан B_2) и

вазодилаторов (брадикинин, ПНУФ, инсулин, 6-кето-ПГФ_{1α}, цГМФ) под влиянием различных режимов терапии использован нормированный показатель — t-критерий, характеризующий величину отклонения показателей от нормы до и после лечения. Пороговое значение достоверности составило $t=1,96$ при $p<0,05$.

До лечения у больных с ХСН обеих групп по большинству показателей выявлены достоверные отклонения от нормы: увеличение содержания вазопрессина ($p<0,01$), эндотелина-1 ($p<0,001$), адреналина ($p<0,001$), норадреналина ($p<0,05$), ангиотензина II ($p<0,001$), тромбосана В₂ ($p<0,05$) и инсулина ($p<0,01$). Не выявлено существенных отличий ($p>0,05$) от нормы у больных обеих групп в отношении стабильного метаболита простаглицина 6-кето-ПГФ_{1α}, цГМФ и брадикинина.

Обращает внимание, что при ХСН определяется повышение содержания в плазме как вазоконстрикторов, так и вазодилаторов, поэтому принципиально важным становится вопрос об их соотношении. В литературе имеются лишь предположения о доминировании вазоконстрикторов над вазодилаторами у больных с ХСН, не подкрепленные адекватными математическими обоснованиями [9,10].

При сопоставлении средних значений нормированного показателя t-критерия для вазоконстрикторов и вазодилаторов у больных обеих групп до лечения выявлены одинаковые профили соотношения вазоконстрикторов и вазодилаторов, что говорит об однородности сравниваемых групп. При этом степень увеличения вазоконстрикторов в 1,8 раза превышала таковую вазодилаторов. Следовательно, при ХСН, несмотря на усиление активности компенсаторных процессов (вазодилатация), возникает дефицит компенсации в связи с гиперактивностью патогенетической (вазоконстрикция) доминанты.

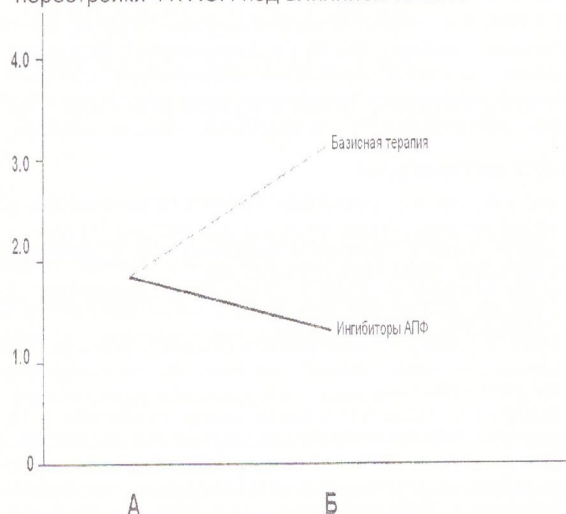
После проведенного курса терапии отмечается выраженная существенная динамика нейрогуморальных показателей в обеих группах. Однако эффективность влияния ИАПФ на изменения показателей оказалась выше, чем при базисной терапии, о чем свидетельствует значительно более выраженная динамика изучаемых факторов вазорегуляции.

Особенно примечательным фактом стали различия в направленности динамики показателя соотношения средней величины (по t-критерию) вазоконстрикторов и вазодилаторов (рисунок).

Из рисунка видно, что при базисной терапии более выраженной динамикой подвержены показатели вазоконстрикции, чем вазодилатации, в результате чего показатель доминирования активности вазоконстрикторов над вазодилаторами в конце курса лечения увеличился почти вдвое (1,8 — 3,3). У больных, получавших ИАПФ, выявлена обратная динамика показателя — уменьшение доминирования антисистемы (вазоконстрикции), вследствие чего в конце курса терапии отмечен баланс системно-антисистемных взаимоотношений (1,8 — 1,1). Следовательно, под влиянием базисной терапии не происходит значительной деградации функциональной активности гиперреактивной вазоконстрикторной детерминанты, что создает благоприятные условия не только для поддержания патологического процесса, но и его усугубления.

ИАПФ в большей степени подавляют функционирование патологической детерминанты вазоконстрикции, вследствие чего благоприятствуют ее деградации и ослаблению патологического процесса. Послед-

нее нами убедительно подтверждено при рассмотрении перестройки ФК ХСН под влиянием ИАПФ.



Динамика показателя соотношения величин отклонения от нормы вазоконстрикторов и вазодилаторов в процессе терапии:

А — до лечения; Б — после лечения.

Важным вопросом является определение динамики системно-антисистемных взаимоотношений факторов вазорегуляции общего и местного характера [11,12]. К общим факторам вазорегуляции мы отнесли вазопрессин, адреналин, норадреналин, ПНУФ и инсулин, а к местным — эндотелин-1, ангиотензин II, тромбосан В₂, стабильный метаболит простаглицина 6-кето-ПГФ_{1α}, цГМФ и брадикинин.

У больных обеих групп до лечения отмечена однотипная как по направлению, так и по величине разница между доминированием вазоконстрикторов над вазодилаторами общего и местного характера. При этом при ХСН отмечается более чем в два раза преобладание активности антисистемы (вазоконстрикторов над вазодилаторами) местного, нежели центрального действия. Полученные результаты доказывают преимущественное нарушение местных, нежели центральных, механизмов регуляции сосудистого тонуса у больных с ХСН.

Базисная терапия вызывает однонаправленное двукратное усиление доминирования вазоконстрикторов над вазодилаторами как местного (2,7 — 5,4), так и центрального (1,25 — 2,4) действия. То есть под влиянием базисной терапии происходит выраженная нормализация вазодилаторов (системы) и незначительное ослабление вазоконстрикторов (антисистемы), что в конечном счете приводит лишь к усилению доминирования патогенетической гиперреактивной структуры вазоконстрикторов.

Под влиянием ИАПФ динамика системно-антисистемных взаимоотношений вазорегуляторов центрального действия была такой же, как и при базисной терапии, а местного действия — противоположной. Применение ИАПФ привело к выраженному (в 2 раза) снижению доминирования вазоконстрикторов местного действия, в результате чего в конце курса терапии выявлен относительный баланс (1,3) антисистемно-системных отношений механизмов вазорегуляции. Следовательно, терапия ИАПФ вызвала выраженную

деградацию местной и усилила активность центральной патогенетической структуры. Последнее свидетельствует о том, что, несмотря на очень существенный терапевтический эффект ИАПФ по сравнению с базисным лечением, остается проблема воздействия на центральные механизмы нарушения вазорегуляции. Это диктует необходимость дальнейшего поиска средств,

эффективно нейтрализующих антисистему центрального генеза.

Полученные данные свидетельствуют о преимущественной роли местных вазоконстрикторных систем регуляции сосудистого тонуса в реализации эффективности ИАПФ у больных с ХСН.

Список литературы

1. Ball S.G., Hall A.S., Mackintosh A.F. et al. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1993;342:821-828.
2. Garg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273:1450-1458.
3. Yusuf S. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N.Engl.J.Med.* 1991;325:293-302.
4. Ferrari R., Anand I.S. Neurohumoral changes in untreated heart failure. *Cardiovasc.Drugs Ther.* 1989;3:979-986.
5. Laragh J.H. Atrial natriuretic hormone, the renin-angiotensin axis, and blood pressure-electrolyte homeostasis. *N.Engl.J.Med.* 1985;313:1330-1343.
6. Schiffrin E.L., Touyz R.M. Vascular biology of endothelin. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998;32, suppl.3:S2-S13.
7. Vanhoute P.M. Endothelial dysfunction and inhibition of converting enzyme. *Eur.Heart J.* 1998;19, suppl.J:J7-J15.
8. Nakamura M., Funokoshi T., Arakawa N. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelium-dependent peripheral vasodilation in patients with chronic heart failure. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1994;24:1321-1327.
9. Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E., ed. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992:393-418.
10. Ferrari R., Ceconi C., Curello S. Activation of the neuroendocrine response in heart failure: adaptive or maladaptive process? *Cardiovasc.Drugs Ther.* 1996;10:623-629.
11. Monge J.C. Neurohormonal markers of clinical outcome in cardiovascular disease: is endothelin the best one? *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998;32, suppl.2:S36-S42.
12. Luscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol.* 1997;10 (suppl.II):II3-II10.

Резюме

Вивчено взаємовідносини факторів регуляції судинного тонусу у 57 хворих із хронічною серцевою недостатністю при лікуванні інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ). Показано, що ІАПФ викликають значну супресію функціонування патологічної домінантної вазоконстрикції, що сприяє її деградації та послабленню патологічного процесу. Застосування ІАПФ привело до зниження домінування вазоконстрикторів місцевої дії, в результаті чого в кінці курсу лікування виявлен відносний баланс антисистемно-системних взаємовідносин механізмів вазорегуляції. Таким чином, терапія ІАПФ визвала виражену деградацію місцевої та посилення активності центральної патогенетичної детермінанти.

Ключові слова: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, фактори регуляції судинного тонусу, хронічна серцева недостатність.

Summary

The study of mutual relations of the factors of vasoregulation at 57 patients with chronic heart failure for want of treatment by angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) is conducted. It is shown, that ACEI in the greater degree suppress operation pathological determinants of vasoconstriction, owing to what favour it degradation and slacking of pathological process. The application of ACEI has reduced in expressed decrease of prevalence of local vasoconstrictors, therefore, in an extremity of a rate of therapy the relative balance of the antisystem-system relations of mechanisms of vasoregulation is revealed. Therefore, the therapy of ACEI has caused expressed degradation of local and has strengthened activity of central pathogenetic structure.

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitors, factors of vasoregulation, chronic heart failure.

ЭНДОГЕННЫЙ ДИГОКСИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР У БОЛЬНЫХ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА И АРИТМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

В.Д. НЕМЦОВА

Харьковский государственный медицинский университет

Изучали нейрогуморальную регуляцию (ЭДФ, Na^+ - K^+ -АТФазы) и водно-электролитный баланс (плазменный уровень калия, кальция, магния, натрия) у больных с ПМК независимо от степени проявления и нарушения сердечного ритма. Показано достоверное повышение содержания ЭДФ при пониженном уровне Na^+ - K^+ -АТФазы, пониженный уровень калия и магния, повышенный уровень кальция и натрия у больных с ПМК и аритмиями. Полученные данные свидетельствуют в пользу теории об участии нейрогуморального и электролитного дисбаланса в генезе аритмий при ПМК.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, аритмии, эндогенный дигоксиноподобный фактор.

Пролапс митрального клапана (ПМК) — синдром щелчка, синдром «волнующейся створки», синдром Барлоу — это провисание одной или обеих створок митрального клапана в фазу систолы левого желудочка (ЛЖ) в полость левого предсердия выше уровня митрального кольца не менее чем на 2 мм [1]. Частота пролапса в популяции составляет 2,5-20 % [1,2], а среди больных сердечно-сосудистыми заболеваниями достигает 30 % [2]. Несмотря на длительное благоприятное течение, ПМК может приводить к серьезным нарушениям сердечного ритма и проводимости. Обращает на себя внимание тот факт, что нарушения сердечного ритма в покое выявляются в 50 % случаев, а при физической нагрузке — в 75 % [3]. Механизмы нарушения сердечного ритма при ПМК до сих пор изучены недостаточно. Среди гипотез — удлинение электрической систолы, нарушение электролитного баланса, механические факторы, обусловленные избыточным растяжением папиллярных мышц в период пролабирования митральных створок, повышение эктопической активности желудочков в результате механической стимуляции задней стенки ЛЖ патологически подвижной створкой в фазу диастолы. Одним из возможных механизмов развития желудочковой экстрасистолы при ПМК считают также аномальную тракцию папиллярных мышц [1,3-5]. В литературе имеются немногочисленные данные, отражающие состояние нейрогуморальной регуляции у больных с ПМК [1,4], однако работ, посвященных характеристике нейрогуморальной регуляции у больных с ПМК и аритмическим синдромом, не найдено.

В последние годы появились данные о том, что выделенный из сердца эндогенный дигоксиноподобный (или дигоксиноподобный) фактор (ЭДФ) специфически взаимодействует с рецепторами для гликозидов в миокарде желудочков, таким образом участвуя в регуляции сократимости сердца [6,7]. Известно, что при передозировке сердечные гликозиды могут вызвать различные нарушения ритма. Недавно было показано, что при остро возникающей ишемии миокарда происходит угнетение Na^+ - K^+ -АТФазы мембран миокардиоцитов [8-10]. Угнетение одного из ключевых ферментов клеточной мембраны, реализующееся как сопряжение процессов возбуждения-сокращения, может явиться важным фактором аритмогенеза [10,11]. Большинство электрофизиологических эффектов, возникающих при нарушении функций натрийкалиевого насоса, создают предпосылки для образования анатомического субстрата аритмии в соответствии с механизмом повторного входа и триггерной активности [8,9]. Ряд данных сви-

детельствует о том, что ЭДФ способен приводить к увеличению концентрации калия в плазме крови, действуя как препараты дигиталиса. Во многих исследованиях было показано, что существует тесная взаимосвязь развития гипокалиемии и желудочковых аритмий при остром инфаркте миокарда. Все эти факты привели нас к предположению о возможном участии ЭДФ и в патогенезе аритмий, возникающих при пролапсе митрального клапана.

Поскольку Na^+ - K^+ -АТФаза является основным ферментом в активном транспорте натрия и калия через плазматическую мембрану, то изменения ее активности должны, по-видимому, отражаться на содержании натрия и калия в плазме крови. Следует отметить, что в доступной нам литературе имеются лишь единичные работы, посвященные содержанию микроэлементов у больных с ПМК [5]. Не найдено нами и работ, посвященных изучению содержания ЭДФ и активности Na^+ - K^+ -АТФазы у больных с ПМК.

Целью настоящего исследования явилось изучение уровней ЭДФ, активности Na^+ - K^+ -АТФазы, плазменного уровня калия, кальция, натрия и магния у больных с ПМК.

Материалы и методы исследования. Обследовано 99 больных с ПМК различной степени выраженности (27 женщин, 72 мужчины). Средний возраст обследуемых $22 \pm 2,1$ года. Всем пациентам проводили эхокардиографическое исследование в М- и В-режимах на аппарате «ТИ628АМ» (Украина). Расчет параметров осуществлялся по общепринятой методике. Диагноз ПМК ставили при наличии систолического провисания хотя бы одной из створок митрального клапана в полость левого предсердия не менее чем на 2 мм при В-сканировании с апикального доступа. Для исключения сопутствующей патологии, а также вторичного ПМК всем больным проводили тщательное общеклиническое и лабораторно-инструментальное исследование. Концентрацию ЭДФ и активность Na^+ - K^+ -АТФазы мембран эритроцитов в плазме крови определяли спектрофотометрическим методом. Натрий и калий в плазме крови определяли методом пламенной фотометрии на фотометре ПАФ-2, кальций и магний — комплексометрическим методом. Все больные с ПМК были разделены на 2 группы: 1-я — без нарушения сердечного ритма (59 человек), 2-я — с наличием аритмий (40 человек).

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение. Данные сравнительного анализа исследуемых групп приведены в таблице.

больных с ПМК является гипотония, а ее причиной считается гиповолемия, то эта задержка натрия может являть собой компенсаторный механизм, направленный

Показатели нейрогуморальной регуляции и электролитного баланса у больных с ПМК, имеющих нарушения ритма сердечной деятельности

Показатели	1-я группа (n=59)	2-я группа (n=40)	z-тест
ЭДФ, мкмоль/л	41,11±3,95	43,25±3,66	2,05
Na ⁺ -K ⁺ -АТФаза, нмоль/л	3,40±0,27	3,29±0,267	1,85
Кальций плазмы крови, нмоль/л	2,90±0,29	3,04±0,49	1,6
Магний плазмы крови, нмоль/л	1,34±0,14	1,3±0,143	1,14
Калий плазмы крови, нмоль/л	3,71±0,32	3,69±0,39	0,3
Натрий плазмы крови, нмоль/л	133,6±8,12	134,36±8,049	0,46
Величина ПМК	4,94±1,70	5,23±1,60	0,85

Примечание. При $z \leq 1,65$ различия статистически не значимы; при $1,65 < z < 1,96$ $p < 0,05$; при $1,96 < z < 2,58$ $p < 0,01$.

Из таблицы видно, что содержание ЭДФ у больных с ПМК, имеющих ЭКГ-критерии различных нарушений сердечного ритма выше, чем у больных с ПМК без аритмий. Что касается содержания Na⁺-K⁺-АТФазы, то оно выше во 2-й группе по сравнению с 1-й.

Более точные характеристики степени различности между значениями исследуемых показателей дает z-тест, который учитывает различия не только в средних величинах, но и в дисперсиях. С его помощью был проведен анализ оценки значимости различий значений исследуемых показателей для пациентов с ПМК с аритмиями и без нарушений ритма сердца (таблица). Визуальный анализ показывает, что значимые различия с высокой степенью статистической достоверности имеются только для уровней ЭДФ ($z=2,05$, $p<0,01$) и Na⁺-K⁺-АТФазы ($z=1,85$, $p<0,05$). Для остальных показателей полученные различия статистически слабо различимы (кальций $z=1,6$, $p<0,1$; магний $z=1,14$, $p<0,2$) или не различимы.

Обнаружено увеличение плазменного содержания натрия и снижение уровня калия у больных с нарушениями ритма сердца. Поскольку частым явлением у

на поддержание объема циркулирующей крови. Однако наряду с угнетением в данном случае почечной Na⁺-K⁺-АТФазы происходит системное угнетение активности натрийкалиевого насоса, в том числе и в мембранах кардиомиоцитов, что создает предпосылки для электролитной и, как следствие, электрической нестабильности миокарда. Снижение уровня магния и повышение уровня кальция у лиц 2-й исследуемой группы подтверждает мнение о водно-электролитном дисбалансе у больных с ПМК с аритмиями по сравнению с такой же категорией больных, но без нарушений ритма сердечной деятельности.

Наблюдаемое во 2-й группе увеличение средней степени пролабирования – (5,23±1,60) мм (1 группа – (4,94±1,70) мм) не является статистически достоверным ($z=0,85$), что подтверждает мнение ряда авторов [5,6] о независимости нарушений ритма сердца и величины ПМК.

Полученные данные свидетельствуют в пользу ранее высказанного предположения об участии нейрогуморальной регуляции (в частности, ЭДФ и Na⁺-K⁺-АТФазы) и электролитного дисбаланса в генезе аритмий при ПМК.

Список литературы

- Бобров В.О., Шлыкова Н.О. Пролабування мітрального клапана: діагностика, клініка і тактика лікування. Укр. кардіол. журн. 1995;1:85–88.
- Строжаков Г.И. Пролапс митрального клапана. Вопросы ревматизма 1982;2:71-74.
- Kligfield P., Levy D., Devereux R.B. et al. Arrhythmias and sudden death in mitral valve prolapse. Am.Heart.J. 1987;113:1298-1307.
- А.И.Мартынов, О.Б.Степура, О.Д.Остроумова и др. Пролапс митрального клапана. Ч. II. Нарушения ритма и психологический статус. Кардиология 1998;2:74-81.
- Corrado D., Nava A., Basso C. et al. Arrhythmogenic myocardial substrate in young sudden death victims with apparently isolated mitral valve prolapse. Eur.Heart.J. 1994;15:55.
- Hamlyn J., Manunta P. Ouabain, digitalislike factors and hypertension. J.Hypertens. 1992;10,Suppl.7:99-S111.
- Ludens J., Kolbasa K., Hamlyn J. Digitalislike factor and ouabainlike compound in plasma of volume- expanded dogs. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1993;22,suppl2:38-41.
- Багров А.Я., Ганелина И.Е., Никифорова К.А. и др. Противоаритмический эффект антител к дигоксину при экспериментальном инфаркте миокарда. К вопросу об аритмогенном действии эндогенного дигоксиноподобного фактора. Диагностика и лечение инфаркта миокарда. Тбилиси 1987;117-179.
- Багров А.Я., Жабко Е.П., Маслова М.Н. и др. Роль эндогенного дигоксиноподобного фактора в регуляции кровообращения и происхождении аритмий при ишемии миокарда. Тер. архив. 1989;7:84-89.
- Lam S.K., Tamura M., Inagami T. Distribution of a specific inhibitor of the Na⁺-pump in the tissues of rat. FASEBJ. 1993;7,N A5:33.
- Багров А.Я., Кузнецова Е.А., Федорова О.В. Эндогенный дигоксиноподобный фактор при инфаркте миокарда. Клиническая медицина 1996;4:15-17.

Резюме

Вивчали нейрогуморальну регуляцію (ЕДФ, Na⁺-K⁺-АТФази) і водно-електролітний баланс (плазмовий рівень калію, кальцію, магнію, натрію) у хворих на ПМК, незалежно від ступеня проявлення і порушення серцевого ритму. Показано достовірне збільшення вмісту ЕДФ при зниженому рівні Na⁺-K⁺-АТФази, зниження рівня калію та магнію, підвищення рівня кальцію і натрію у

хворих на ПМК з аритміями. Отримані дані свідчать на користь теорії про участь нейрогуморального і електролітного дисбалансу в генезі аритмій при ПМК.

Ключові слова: пролабування мітрального клапана, аритмії, ендogenous дигоксиподібний фактор.

Summary.

The aim of this study was to assess neurohumoral regulation (endogenous digitalis-like factor, $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$) and electrolyte balance (plasma levels of calcium, sodium, potassium, magnesium) in the patients with mitral valve prolapse (MVP) and different breaches of heart rhythm. The studied group consists of 99 patients with MVP. It was demonstrated that patients with MVP and arrhythmias had significant increasing level of EDLF, decreasing level of $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, decreasing levels of potassium and magnesium, raising levels of calcium and sodium. This data confirmed the theory of participation of neurohumoral regulation and electrolyte balance in genesis of arrhythmias in MVP.

Key words: mitral valve prolapse, arrhythmias, endogenous digitalis-like factor.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОДЕРЖАНИЯ ЛИПИДОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У СЕЛЬСКИХ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

С.А. ДМИТРЕНКО

Институт терапии АМН Украины, г. Харьков

Проведено изучение показателей липидного обмена у сельских мужчин и женщин 25-74 лет, больных артериальной гипертензией, и с нормальным артериальным давлением как в общем возрастном диапазоне, так и в отдельных возрастных группах. Наиболее выраженные нарушения в метаболизме холестерина, α -холестерина и триглицеридов отмечены у 25-44-летних сельских жителей, больных артериальной гипертензией. Глубокие патологические сдвиги в метаболизме триглицеридов и α -холестерина наблюдались у больных артериальной гипертензией 45-64 лет. Это свидетельствует о наличии у них атерогенных сдвигов в метаболизме липидов по сравнению с лицами, имеющими нормальное артериальное давление.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, липидный обмен, индекс атерогенности, сельская популяция.

Многие авторы отмечают частое нарушение липидного обмена у больных артериальной гипертензией (АГ) [1-4]. Среди мужчин 20-49 лет с гипертриглицеридемией в сочетании с гиперхолестеринемией или без неё АГ встречается в 2 раза чаще, чем среди мужчин той же возрастной группы без нарушений липидного обмена [5]. Также выявлены достоверные различия между систолической и диастолической АГ и гипо- α -холестеринемией ($p < 0,05$) [6]. Среди мужчин Москвы в возрасте 20-59 лет, больных АГ, распространенность различных вариантов нарушения липидного обмена составила 54,5 %, в то время как среди лиц с нормальным АД – только 41 %. Среди 1349 больных с дислипидопротеинемией АГ обнаруживалась достоверно чаще – у 29,9 % по сравнению с 20,2 % среди мужчин с нормальным уровнем липидов [7]. В Новосибирске 38,3 % мужчин в возрасте 35-64 лет с нарушениями липидного обмена страдают АГ [8].

В связи с изложенным целью нашего исследования явилось изучение основных липидных показателей крови у больных АГ и у лиц с нормальным уровнем АД разного возраста и пола, проживающих в сельской местности.

Материал и методы исследований

Объектом исследования явились 100 мужчин и 100 женщин в возрасте 25-74 лет сельской популяции Черниговской области, постоянно проживающих на территории сельского врачебного участка. Определение уровня общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и α -холестерина (α -ХС) проведено ферментативными методами с использованием автоанализатора «Корона» (фирмы LKV, Швеция) и ферментативных наборов фирмы «Boehringer Mannheim» (Австрия). Для установления дислипидопротеидемии были использованы критерии, предложенные R.Williams и соавт. [9]: ХС 240 мг/дл и выше (6,2 ммоль/л), ТГ 191 мг/дл и выше

(2,2 ммоль/л), α -ХС 42 мг/дл и ниже (1,1 ммоль/л). Рассчитывали коэффициент атерогенности по формуле общий ХС – α -ХС / α -ХС.

У 48 мужчин и 50 женщин диагностировали АГ: при систолическом АД ≥ 160 мм рт.ст., диастолическом АД ≥ 95 мм рт.ст., либо при нормальных цифрах АД на фоне двухнедельного лечения гипотензивными препаратами.

Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение

Средние значения общего ХС достоверно выше у больных АГ, чем у лиц с нормальным АД – 203,8 против 191,3 ($p < 0,05$) у мужчин и 220 против 207 ($p < 0,05$) у женщин (таблица). Самые высокие показатели общего ХС у мужчин с нормальными цифрами АД отмечены в возрасте 45-54 и 55-64 лет (201,1 и 210,5 мг/дл соответственно), что несколько превышает соответствующие показатели мужчин данного возраста, больных АГ: соответственно 207,1 и 198,1 мг/дл ($p > 0,1$). У женщин данных возрастных групп средние значения общего холестерина выше у больных АГ, чем у лиц с нормальным АД, хотя статистической значимости различий достичь не удалось (215,5 против 204,6 мг/дл у женщин 45-54 лет и 238,0 против 234,7 мг/дл у лиц 55-64 лет). Наиболее наглядная картина при сравнении средних уровней общего ХС у больных АГ и лиц с нормальным АД наблюдалась в младших возрастных группах: 25-34 и 35-44 лет, где обнаружено достоверное преобладание значений этого показателя у мужчин и женщин, больных АГ: 207,0 против 168,9 мг/дл ($p < 0,005$) и 194,8 против 175,4 мг/дл ($p < 0,05$) у мужчин и 214,5 против 190,5 мг/дл ($p < 0,05$) и 213,2 против 196,6 мг/дл ($p < 0,01$) у женщин соответствующих возрастных групп. У лиц 65-74 лет отмечены наиболее высокие значения общего ХС среди мужчин, больных АГ, – 211,8 против

Сравнительная характеристика значений общего холестерина, α -холестерина и триглицеридов

Возрастные группы	Пол	Общий холестерин			α -холестерин	
		у больных АГ	норм. АД	достоверность	у больных АГ	норм. АД
25-34	Муж.	207,9 $\pm$ 9,7	168,9 $\pm$ 8,9	$p < 0,005$	42,5 $\pm$ 1,2	45,4 $\pm$ 0,9
	Жен.	214,5 $\pm$ 7,8	190,5 $\pm$ 9,3	$p < 0,05$	44,7 $\pm$ 1,3	45,0 $\pm$ 1,4
35-44	Муж.	194,8 $\pm$ 5,4	175,4 $\pm$ 6,2	$p < 0,05$	48,8 $\pm$ 0,8	50,8 $\pm$ 0,7
	Жен.	213,2 $\pm$ 4,5	196,6 $\pm$ 5,5	$p < 0,01$	45,0 $\pm$ 0,9	47,8 $\pm$ 1,1
45-54	Муж.	207,1 $\pm$ 8,2	210,1 $\pm$ 9,1	$p > 0,1$	42,9 $\pm$ 0,9	46,5 $\pm$ 1,3
	Жен.	215,5 $\pm$ 7,9	204,6 $\pm$ 6,5	$p > 0,1$	45,2 $\pm$ 1,2	46,1 $\pm$ 0,9
55-64	Муж.	198,1 $\pm$ 6,3	210,5 $\pm$ 7,1	$p > 0,1$	47,1 $\pm$ 1,4	47,4 $\pm$ 1,1
	Жен.	238,0 $\pm$ 8,2	234,7 $\pm$ 9,4	$p > 0,1$	44,9 $\pm$ 1,5	51,3 $\pm$ 1,6
65-74	Муж.	211,8 $\pm$ 6,4	191,7 $\pm$ 8,1	$p < 0,05$	46,4 $\pm$ 1,1	47,2 $\pm$ 0,8
	Жен.	218,9 $\pm$ 7,3	213,0 $\pm$ 6,9	$p > 0,1$	46,8 $\pm$ 1,4	47,3 $\pm$ 0,9
25-74	Муж.	203,8 $\pm$ 4,9	191,3 $\pm$ 3,5	$p < 0,05$	45,5 $\pm$ 0,6	47,5 $\pm$ 0,5
	Жен.	220,0 $\pm$ 3,2	207,9 $\pm$ 4,4	$p < 0,05$	45,3 $\pm$ 0,7	47,2 $\pm$ 0,4

191,0 мг/дл у лиц с нормальным АД ($p < 0,05$); аналогичная тенденция сохраняется и у женщин – 218,9 против 213,0 мг/дл ($p > 0,1$), хотя статистической достоверности различий достичь не удалось.

Содержание α -ХС у больных АГ ниже, чем у лиц с нормальным АД, – 45,5 против 47,5 мг/дл у мужчин ($p < 0,01$) и 45,3 против 47,2 мг/дл у женщин ($p < 0,01$). Наименьшие средние значения α -ХС отмечены у мужчин, больных АГ, 25-34 и 45-54 лет: 42,5 против 45,4 мг/дл ($p < 0,05$) соответственно: у женщин данного возраста эти показатели составили 44,7 против 45,0 мг/дл у лиц 25-34 лет и 45,2 против 46,1 мг/дл в возрасте 45-54 лет ($p > 0,1$). Наибольшие значения α -ХС отмечены у мужчин с нормальными цифрами АД 35-44 лет – 50,8 мг/дл и у женщин 55-64 лет – 51,3 мг/дл. В этих возрастных группах обнаружены статистически значимые различия в средних значениях α -ХС между больными АГ и лицами, имеющими нормальное АД. У лиц 65-74 лет отмечено недостоверное преобладание среднего уровня α -ХС у мужчин и женщин с нормальным АД по сравнению с больными АГ: 47,2 против 46,4 мг/дл у мужчин ($p > 0,1$) и 47,3 против 46,8 мг/дл у женщин ($p > 0,1$).

Интересными представляются данные, характеризующие метаболизм ТГ у больных АГ. Так, средние значения ТГ у мужчин и женщин, больных АГ, выше, чем у лиц с нормальными цифрами АД: 124,7 против 107,9 мг/дл ($p < 0,001$) и 123,2 против 112,0 мг/дл ($p < 0,01$) соответственно. Наименьшие значения ТГ отмечены в возрастной группе 25-34 лет – 94,7 мг/дл у мужчин и 110,3 мг/дл у женщин, больных АГ, против 89,1 ($p > 0,1$) и 95,6 мг/дл ($p < 0,05$) у лиц с нормальным АД. Достоверные различия в средних значениях ТГ отмечены и в возрастных группах 35-44 и 45-54 лет, причем у 45-54-летних выявлены максимальные значения ТГ как у больных АГ, так и у лиц с нормальным АД: 147 против 131,3 мг/дл у мужчин ($p < 0,05$) и 133 против 11,3 мг/дл у женщин ($p < 0,01$). Статистически значимые различия в уровнях ТГ выявлены и у мужчин 55-64 и 65-74 лет: 127,1 против 110,9 мг/дл ($p < 0,005$) и 146,2 против 112,5 мг/дл ($p < 0,001$) соответственно. У женщин данного возраста статистической достоверности различий в средних значениях ТГ достичь не удалось, хотя отмечено некоторое преобладание этого показателя у больных АГ.

Средние уровни индекса атерогенности у больных АГ всех возрастных групп выше, чем у лиц с нормальным АД, хотя статистической достоверности раз-

личий удалось достичь только у женщин 25-34 (3,8 против 3,2, $p < 0,05$) и 55-64 лет (4,2 против 3,2, $p < 0,05$), а также у мужчин 65-74 лет (3,6 против 3,0, $p < 0,05$). У мужчин 25-64 лет, больных АГ, средние значения индекса атерогенности колебались от 3,3 до 3,8 против 3,0-3,5 у мужчин с нормальным АД. У женщин средние уровни индекса атерогенности выше – от 3,5 до 4,2 против 3,2-3,7 соответственно.

Анализируя приведенные данные, следует выделить наиболее характерные особенности, касающиеся возрастных различий в состоянии липидного обмена при АГ. Самые выраженные, статистически значимые атерогенные нарушения в метаболизме ХС, α -ХС и ТГ при сопоставлении с лицами, имеющими нормальное АД, отмечены у 25-44-летних больных. В группе лиц 45-64 лет среди больных АГ глубокие патологические сдвиги наблюдались в метаболизме ТГ, а также α -ХС у мужчин 45-54 лет. Более высокие значения индекса атерогенности у мужчин и женщин, больных АГ, свидетельствуют о наличии у них атерогенных сдвигов в метаболизме липидов и липопротеидов.

На более высокие уровни холестерина у больных с повышенным АД по сравнению со здоровыми лицами указывают и авторы [2-7], хотя исследования такого рода в сельских популяциях проведены не были. При этом указывают на наличие нескольких гипотез, объясняющих патогенез АГ при ее сочетании с дислипидемиями. Полагают, что повышение уровня липидов в крови воздействует на структуру клеточной мембраны, изменяя при этом уровень катионного транспорта [10]. Большое внимание уделяется гиперинсулинемии, при которой повышается реабсорбция натрия в почках и задержка натрия в организме, возможно, в результате прямого влияния на Na⁺-К-АТФазу [11].

Для большинства лиц, у которых при наличии АГ имеет место дислипидемия – два основных фактора риска ИБС, в будущем более высок риск развития ИБС [7].

Выводы

Уровень общего холестерина выше у больных АГ по сравнению с лицами, имеющими нормальное АД, как в общем возрастном диапазоне 25-74 лет, так и в отдельных возрастных группах, за исключением мужчин 45-64 лет.

У сельских мужчин и женщин, больных АГ, средние значения α -ХС ниже, а ТГ выше по сравнению с лицами с нормальными цифрами АД, что дает основа-

у больных АГ и у лиц с нормальным АД разного возраста и пола, мг/дл

достоверность	Триглицериды			достоверность	Индекс атерогенности		
	у больных АГ	норм. АД			у больных АГ	норм. АД	достоверность
p < 0,05	94,7 ± 4,2	89,1 ± 3,9		p > 0,1	3,6 ± 0,3	3,5 ± 0,4	p > 0,1
p > 0,1	110,3 ± 4,7	95,6 ± 3,8		p < 0,05	3,8 ± 0,2	3,2 ± 0,3	p < 0,05
p < 0,05	108,6 ± 5,1	95,6 ± 4,4		p < 0,01	3,3 ± 0,2	3,0 ± 0,4	p > 0,1
p < 0,05	118,5 ± 4,0	105,3 ± 4,9		p < 0,01	3,5 ± 0,3	3,4 ± 0,4	p > 0,1
p < 0,05	147,0 ± 6,2	131,3 ± 4,7		p < 0,05	3,8 ± 0,5	3,5 ± 0,3	p > 0,1
p > 0,1	133,0 ± 5,9	111,3 ± 6,6		p < 0,01	3,8 ± 0,2	3,7 ± 0,3	p > 0,1
p > 0,1	127,1 ± 3,8	110,9 ± 4,1		p < 0,05	3,8 ± 0,4	3,5 ± 0,2	p > 0,1
p < 0,01	130,1 ± 4,9	125,6 ± 5,5		p < 0,01	4,2 ± 0,2	3,7 ± 0,2	p < 0,05
p > 0,1	146,2 ± 6,6	112,5 ± 5,3		p < 0,01	3,6 ± 0,3	3,0 ± 0,2	p < 0,05
p > 0,1	123,9 ± 5,8	122,4 ± 4,2		p > 0,1	3,8 ± 0,4	3,7 ± 0,3	p > 0,1
p < 0,01	124,7 ± 3,1	107,9 ± 2,9		p < 0,01	3,8 ± 0,1	3,3 ± 0,1	p < 0,05
p < 0,01	123,2 ± 3,4	112,0 ± 3,2		p < 0,01	3,8 ± 0,2	3,4 ± 0,1	p < 0,05

ние думать о самостоятельной роли АГ в патогенезе дислипидемий.

АГ у лиц молодого возраста, проживающих в сельской местности, сопровождается значительными

атерогенными нарушениями в липидном обмене; подобные, однако менее выраженные нарушения наблюдаются и у больных пожилого возраста.

Список литературы

- Оганов Р.Г. Артериальная гипертензия и дислипидемия: распространенность и возможности лечения. Тер. архив 1990;62:9-61-64.
- Pannier B.M., Cimbalau V.S., Welland V. Abnormalities of lipid metabolism and arterial rigidity in young subjects with borderline hypertension. Clin. Invest. Med. 1994. Feb; 17(1):42-51.
- Lemne C., Hamsten A., Rarpe F. Dyslipoproteinemic changes in borderline hypertension. Hypertension 1994;24,5:978-980.
- Goode G.K., Miller J.P., Heagerty A.M. Hyperlipidemia, hypertension and coronary heart disease. Lancet. 1995;345,8946:362-364.
- Corr P., Taub N.A., Watts G.F., Poston L. Human lymphocyte sodium- hydrogen exchange. The influences of lipids, membrane fluidity and insulin. Hypertension 1993;3:344-352.
- Константинов В.В., Жуковский Г.С., Оганов Р.Г. Эпидемиология систолической и диастолической артериальной гипертензии в связи с факторами риска и образованием среди мужского населения в некоторых городах России, стран СНГ и Прибалтийских государств (кооперативные исследования). Тер. архив 1994;66,1:54-57.
- Творогова М.Г., Кошечкин В.А., Жуковский Г.С. Распространенность артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца при разных типах дислипидемий среди мужчин 20-59 лет Москвы. Кардиология 1996;36,9:9-12.
- Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертензии в России и возможности профилактики. Тер. архив 1997;69,1:3-6.
- Williams R.R., Hunt S.C., Hastedt S.J. A population perspectives for genetic research and applications disease in Utah. Genetic applications to coronary heart disease and hypertension. Eds.K.Berg et al Berlin Heidelberg 1991:8-19.
- De Fronzo R.A., Ferrarinni E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome, responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dislipidemia and cardiovascular disease. Diabetes Care 1991;14:173-194.
- Александров А.А., Кухаренко С.С., Белихова О.А. Распределение жира в организме: с чем связаны его прогностические свойства в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости? Кардиология 1996;36,3:57-63.

Резюме

Проведено вивчення показників ліпідного обміну в сільських чоловіків і жінок 25-74 років, хворих на артеріальну гіпертензію, та з нормальними показниками артеріального тиску як в усьому віковому діапазоні, так і в окремих вікових групах. Найбільші порушення в метаболізмі холестерину, α-холестерину і тригліцеридів виявлені у 25-44-річних сільських мешканців, хворих на артеріальну гіпертензію. Глибокі патологічні зрушення в метаболізмі тригліцеридів і α-холестерину спостерігалися у хворих на артеріальну гіпертензію 45-64 років. Це свідчить про наявність у них атерогенних зрушень в метаболізмі ліпідів у порівнянні з особами, які мали нормальний артеріальний тиск.

Ключевые слова: артеріальна гіпертензія, ліпідний обмін, індекс атерогенності, сільська популяція.

Summary

Indices of lipid exchange were studied in rural men and women, aged from 25 to 74, with arterial hypertension and in normotensive subjects, both in total range of age and in separate groups. The most marked disturbances in cholesterol, alpha-cholesterol and triglycerides were revealed in rural population of 25-44-years old with arterial hypertension. The deep pathological changes of triglyceride and alpha-cholesterol metabolism were observed in patients with arterial hypertension, aged from 45 to 64. This testifies the presence of atherogenic shifts in lipid metabolism in them in comparison with normotensive subjects.

Key words: arterial hypertension, lipid exchange, atherogenic index, rural population.

МЕХАНИЗМЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: ФАКТЫ И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

О.Н. КОВАЛЕВА, Л.В. ЖУРАВЛЕВА, Т.В. АЩЕУЛОВА, Е.А. ЛЕПЕЕВА

Харьковский государственный медицинский университет

Описаны как хорошо известные, так и малоизученные факторы, влияющие на ремоделирование миокарда при артериальной гипертензии. Подчеркивается, что патогенез ремоделирования сложен: нарушение в одном из звеньев влечет за собой активацию в следующих. В итоге развивается диастолическая и систолическая дисфункция левого желудочка и застойная сердечная недостаточность.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ремоделирование миокарда, адренергические механизмы, ангиотензин-альдостероновая система, цитокины.

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы и встречается более чем у 25 % взрослого населения [1].

В ответ на длительное повышение артериального давления в организме происходит повреждение так называемых органов-мишеней. Одним из важнейших органов-мишеней является сердце. Развивается гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), которая вначале рассценивается как адаптивная реакция сердца, обеспечивающая поддержание достаточного ударного объема в условиях избыточного высокого систолического давления в левом желудочке. На определенном этапе ГЛЖ приводит к относительной недостаточности коронарного кровообращения, дисфункции желудочков сердца, застойной сердечной недостаточности, аритмии, внезапной смерти, что подтверждается многочисленными исследованиями [2,3].

В 90-х годах в лексикон кардиологов прочно вошел термин «ремоделирование сердца». Ремоделирование – это изменение размеров камер сердца, их конфигурации, массы миокарда. При гистологическом исследовании выявляют увеличение толщины миоцитов и избыток коллагена в интерстиции, влекущих за собой повышение жесткости миокарда, систолическую и диастолическую дисфункцию и, в конце концов, сердечную недостаточность [4,5,3]. Следует отметить, что термин «ремоделирование» не всегда тождествен «гипертрофии», т.е. увеличению массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ).

В процессе ремоделирования миокарда принимают участие, помимо высокого гемодинамического давления, многие другие факторы гормонального и негормонального генеза.

Симпатоадреналовая система (САС)

Повышение тонуса симпатической нервной системы играет существенную роль в патогенезе АГ и формировании гипертензивного сердца. АГ – полиэтиологическое заболевание, но и по сей день остаются актуальными теории Г.Ф. Ланга и А.Л. Мясникова, рассматривавших гипертоническую болезнь как заболевание нейрогенного происхождения. Стресс реализуется через гормональные механизмы [6,7], из которых повышение уровня катехоламинов является важнейшим. Гормоны и медиаторы САС (норадреналин, адреналин, серотонин и др.), несмотря на кратковременный характер воздействия, выполняют ведущую роль инициальных механизмов, стимулирующих включение других прессорных и депрессорных систем, в том числе ренин-ангиотензин-альдостероновой и калликреин-кининовой.

Повышение тонуса САС способствует увеличению сердечного выброса и поддержанию тканевой перфузии на должном уровне. Длительная избыточная стимуляция САС приводит к снижению чувствительности миокарда к эндо- и экзогенным катехоламинам, снижается активность аденилциклазы, происходит десенситизация и уменьшение количества бета-адренорецепторов. Чрезмерная стимуляция катехоламинами может вызвать повреждение и некроз миоцитов, увеличивается нагрузка на сохранившиеся миоциты, что стимулирует их гипертрофию [8].

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)

Много лет РАС рассматривалась как эндокринная система, действие которой направлено на поддержание сердечно-сосудистого гомеостаза. Ренин – фермент, синтезируемый юктагломерулярным аппаратом почек. С помощью ренина ангиотензиноген (прогормон, вырабатываемый клетками печени) превращается в ангиотензин I (неактивный декапептид). Под воздействием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ, кининаза II) ангиотензин I превращается в ангиотензин II (активный октапептид, являющийся мощным вазоконстриктором). В последующем ангиотензин II метаболизируется в ангиотензин III и другие малоактивные пептиды.

Циркулируя в крови, ангиотензин II воздействует на различные органы и ткани, где есть рецепторы, чувствительные к этому гормону: почки, сосудистая стенка, ЦНС, норадренергические нервные окончания, сердце, надпочечники [9]. Основная его цель – поддержание системного АД и достаточного кровотока в тканях. Эта цель достигается в результате многообразных эффектов ангиотензина II. Так, ангиотензин II

- непосредственно и опосредованно (через активацию САС) оказывает вазоконстрикторное действие;
- стимулирует синтез и секрецию альдостерона корой надпочечников;
- стимулирует высвобождение катехоламинов;
- влияет на реабсорбцию Na в дистальных отделах почечных канальцев, регулирует баланс жидкости и степень растяжения приносящих артериол;
- повышает объем циркулирующей жидкости путем стимуляции жажды и повышения секреции кортикотропина и вазопрессина гипофизом.

В последнее десятилетие были получены убедительные данные [10] о существовании, помимо циркулирующей РАС, другого звена этой системы – тканевой РАС. В различных органах и тканях, в том числе в

сердце, обнаружены все компоненты РАС: ангиотензиноген, ренин, АПФ, ангиотензин II и рецепторы к нему.

В 1986 г. V. Dzau высказал предположение о двухкомпонентности РАС: циркулирующее звено является системой быстрого реагирования и обеспечивает кратковременный контроль сердечно-сосудистого и почечного гомеостаза, а тканевая РАС является системой длительного регулирования функции органов. Локальная (или тканевая) РАС выполняет пара-, ауто- и/или интракринные функции. Образующийся непосредственно в органах и тканях ангиотензин II может влиять на функцию соседних клеток (паракринная стимуляция), оказывать прямое действие на функцию тех клеток, на мембранах которых он образуется под влиянием АПФ (аутокринная стимуляция). Наконец, образование ангиотензина II может происходить внутриклеточно, и он может влиять на функцию внутриклеточных органелл (интракринная функция).

Основную роль в преобразовании ангиотензина I в ангиотензин II на уровне локальных РАС играют специфические серологические протеиназы [9]. В настоящее время считается, что АПФ — зависимое образование ангиотензина II — составляет около 10 %, а в остальных случаях ответственными являются химазы, катепсины и тонин [11].

Ангиотензин II оказывает влияние на органы и ткани, взаимодействуя со специфическими рецепторами к нему: AT_1 , AT_2 . Одним из важнейших эффектов ангиотензина II является его ростозависимая активность: он усиливает рост мышечных клеток в кровеносных сосудах и сердце, вызывая гипертрофию и/или гиперплазию, обладает митогенетическим действием, стимулирует рост фибробластов, участвует в генетическом ответе, в результате которого происходит апоптоз [12].

Альдостерон

Ангиотензин II служит одним из основных стимулов секреции альдостерона клетками коркового слоя надпочечников. Повышение уровня альдостерона ведет к задержке натрия, выведению калия и магния, повышению активности САС, уменьшению чувствительности барорецепторов, кардиальному и сосудистому фиброзу и повышению общего периферического сосудистого сопротивления [5]. Минералокортикоидные рецепторы находятся не только в почках, но и в сердце, больших сосудах, головном мозге, желудочно-кишечном тракте, лейкоцитах. Альдостерон, наряду с компонентами РАС, принимает участие в ремоделировании миокарда путем стимулирования развития гипертрофии левого желудочка.

Оксидантный стресс

В патогенезе АГ определенное значение имеют наследственный системный дефект клеточных мембран и интенсификация свободнорадикального расщепления их липидов [13], вследствие чего изменяется транспорт ионов кальция через клеточную мембрану. Нарушение трансмембранного ионного обмена является одним из механизмов формирования «гипертензивного сердца» [6, 14]. В физиологических условиях уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) поддерживается благодаря равновесию между анти- и прооксидантами. У больных АГ интенсифицируются уже на ранних стадиях процессы ПОЛ, накапливаются в крови и эритроцитах диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид и др. [15]. Соответственно отмечается снижение активности антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы, глута-

тионредуктазы, глутатионпероксидазы [5]. Изменения в системе ПОЛ—АОЗ играют определенную роль в формировании гипертрофии левого желудочка. По мере накопления продуктов липопероксидации происходит увеличение массы миокарда [15]. На ранних этапах компенсаторно повышается активность антиоксидантной системы, но затем АОЗ истощается, метаболические нарушения усугубляются, свободные радикалы все больше повреждают мембраны кардиомиоцитов, растёт ММЛЖ [5].

Апоптоз

Около 20 лет назад было описано явление программированной клеточной смерти, названное апоптозом (в переводе с греческого «листопад»). Если некроз представляет собой дегенеративный процесс, то апоптоз — «это строго регулируемые серии энергетически зависимых молекулярных и биохимических событий, управляемых генетической программой» [12]. В результате активации процесса клеточной смерти происходит фрагментация ДНК и клетка делится на маленькие апоптотические тельца, используемые в дальнейшем для ресинтеза. Наиболее активен процесс апоптоза там, где идет интенсивное деление и дифференцировка клеток — перинатальные ткани, тимус (выбравка лимфоцитов), кроветворение, репаративные процессы и т. д. Длительное время считалось, что такие высоко и окончательно дифференцированные клетки, как кардиомиоциты, не подвержены апоптозу, и лишь в последние годы в экспериментальных работах было показано, что такие факторы, как гипоксия, перегрузка кальцием, интенсификация ПОЛ, воспаление и токсическое воздействие могут инициировать гибель кардиомиоцитов. В числе факторов, регулирующих апоптоз, называются цитокины и факторы роста: TNF, интерлейкины 1, 6, 8, 10, колониестимулирующие факторы и т. д. [16, 5]. Апоптоз может поражать клетки проводящей системы, приводя к возникновению фатальных аритмий [5]. Роль этих процессов в ремоделировании гипертензивного сердца еще не доказана. Однако теоретически есть все основания полагать, что она имеется.

Факторы роста

Гормоны роста влияют на рост сердечных миоцитов и увеличивают синтез белков миокарда. Они играют положительную роль в физиологическом ремоделировании, например, после перенесенного инфаркта миокарда. Но также отмечено, что при повышении концентрации факторов роста стимулируются процессы гипертрофии миокарда. Гормон роста (GH), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), тканевой фактор роста-бета ($TGF-\beta$) вызывают увеличение продукции коллагена. Основной фактор роста фибробластов (FGF), фибробластактивирующий фактор (FAF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) вызывают пролиферацию фибробластов. Повышение концентрации этих факторов влечет за собой развитие концентрической гипертрофии миокарда и сосудистое ремоделирование [5, 3, 17, 18]. В целом роль факторов роста в организме и их взаимодействие с другими экзогенными производными, принимающими участие в развитии сердечного ремоделирования при АГ, мало изучены на сегодняшний день.

Цитокины

Цитокины — это собирательное название гормоноподобных иммуномодуляторов, синтезируемых и

секретируемых активированными лимфоцитами, моноцитами/макрофагами и другими клетками иммунной системы (эндотелиальными, костномозговой стромы, фибробластами). Они играют роль межклеточных медиаторов. В настоящее время описано более 50 иммунологически активных цитокинов, среди которых можно выделить: 1 – интерлейкины; 2 – интерфероны; 3 – гемопозитические колониестимулирующие ростовые факторы; 4 – факторы, тормозящие рост опухолей [16].

Одним из наиболее изученных цитокинов, вызывающим дисфункцию левого желудочка и его ремоделирование, является фактор некроза опухолей – TNF- α [3]. TNF- α влияет на рост, дифференциацию и функцию многих типов клеток, в том числе и кардиомиоцитов, стимулирует экспрессию коллагеназы, которая разрушает структуру коллагена и нарушает связь между кардиомиоцитами. Отмечено увеличение содержания TNF- α больных сердечной недостаточностью [5] и доказана его роль в сердечном ремоделировании.

Участие TNF- α и других цитокинов в формировании гипертензивного сердца требует изучения.

Генетические изменения, наследственность и ремоделирование миокарда при АГ

Экспрессия генов, ассоциированных с гипертрофией, и их сложное взаимодействие с окружающей средой обуславливают запуск каскада патофизиологических изменений, которые приводят к клиническим проявлениям ремоделирования [18]. При изучении при-

чин возникновения сердечно-сосудистой патологии были выявлены так называемые гены-мишени, модификация которых при помощи влияния извне могла бы улучшить прогноз заболевания.

Ремоделирование миокарда включает изменение процесса роста клеток, апоптоз кардиомиоцитов, клеточную миграцию, гиперпродукцию и деградацию внеклеточного матрикса. Растяжение миокарда, перегрузка, нейроэндокринная и симпатoadренальная активация, присущие АГ, вызывают усиленную транскрипцию генов кардиомиоцитов. Усиливается синтез контрактильных белков и компонентов внеклеточного матрикса. Все это ведет к гипертрофии [20]. К факторам, влияющим на генетический аппарат клеток, относят фактор роста фибробластов (FGF-1), трансформирующий фактор роста (TGF- β 1), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) тканевой ренин-ангиотензиновой системы (РАС) сосудистой стенки, NO-синтаза. Эти вещества служат мишенью для генной терапии, т.е. ген или его часть с нужными свойствами генно-инженерным путем вводится *in vitro* в клетку-мишень, а потом имплантируется в организм реципиента или вводится с помощью вирус-переносчика. Таким образом нужная информация попадает в геном.

Широко известно, что существует наследственная предрасположенность к АГ: наиболее часто она возникает при носительстве антигенов H α A, A $_{11}$, B $_{13}$, B $_{22}$, D $_{P7}$ [5,18].

Список литературы

1. Смирнова И.П., Свищенко Е.П., Горбась І.М. Артеріальна гіпертензія: Національна програма профілактики і лікування в Україні. Лікування та діагностика 1997;4:51-53.
2. Яцук Н.И., Свищенко Е.П., Купчинская Е.Г. Особенности развития гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью с различными гемодинамическими вариантами заболевания. Укр. кардіол. журн. 1997;5:52-55.
3. Cohn J., Ferrari R., Sharpe N. Ventricular Remodeling and Heart Failure 1998;1-29.
4. Жарінов О.І., Оришин Н.Д. Ремоделювання і дисфункція міокарда шлуночків при артеріальній гіпертензії. Укр. кардіол. журн. 1998;6:48-52.
5. Нетяженко В.З., Лапшин О.В. Вплив на процеси ремоделювання міокарда: практичний сенс чи теоретична сенсаційність. Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія 1998;2:50-65.
6. Бабаджан В.Д. Нейрогуморальные нарушения при рефрактерной форме гипертонической болезни, возможности медикаментозной коррекции зналаприла малеатом. Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. К., 1998:25-26.
7. Лапшина Л.А. Нейрогуморальные факторы регуляции и гипертрофия миокарда левого желудочка в ранних стадиях артериальной гипертензии. Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. К., 1998:180-182.
8. Messerli F. Sympathetic inhibitors in hypertension. Neurohormonal modulation in the treatment of cardiovascular diseases 1998;7-8.
9. Амосова Е.Н. Роль системы ангиотензина II в развитии структурно-функциональных изменений сосудов и сердца при артериальной гипертензии и их коррекция с помощью блокады рецепторов ангиотензина II. Укр. кардіол. журн., 1997;2:7-13.
10. Сиворцов Н.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (механизм действия, первые клинические результаты). Кардиология 1998;4:36-46.
11. Baker K., Booz G., Dostal D. Cardiac actions of angiotensin II on intracardiac renin-angiotensin system. Ann Rev Physiology 1995;54:227-241.
12. Моисеев В.С., Барышников А.Ю., Терещенко С.Н., Соколовская А.А., Заботина Т.Н. Влияние триметазина на апоптоз и иммунологический фенотип у больных с острым инфарктом миокарда и застойной сердечной недостаточностью. Кардиология 1998;38:6:40-43.
13. Бобров В.А., Поливода С.И. Состояние перекисного окисления липидов мембран и антиоксидантные особенности на различных стадиях формирования «гипертензивного сердца». Кардиология 1992;32:3:42-44.
14. Ковалева О.Н., Шаповалова С.А. Влияние зналаприла малеата на активность процессов липопероксидации и основные клинические показатели у больных гипертонической болезнью. Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. К., 1998:160-161.
15. Рудик Б.І., Ярема Н.І., Барна О.М., Сліпак О.Я. Стан перекисного окислення ліпідів у хворих на есенціальну гіпертензію з кризовим перебігом і різним ступенем гіпертрофії лівого шлуночка. Укр. кардіол. журн. 1994;5-6:27-31.
16. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины – биологические и противоопухолевые свойства. К.: Наукова думка, 1998.
17. Cottone S., Nardi F., Vadala A., Riccobene R., Vella M., Neri A.L., Mule G., Piazza G., Zarrigo C., Cerasola G. Relationship of left ventricular mass with circulating growth factors in essential hypertension. J of Hypertens 1998;16(suppl 12):570.
18. Devereux R., Simon G., Koren K. Left ventricular mass as a predictor of development of hypertension. Am J Hypertens 1998;6:6039-6075.
19. Пленова О.М. Генетичні порушення при серцево-судинній патології, шляхи впливу на можливість медикаментозної корекції. Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія 1998;2:75-86.
20. Дзвіницька О.І. Генетично-клінічні аспекти артеріальної гіпертензії. Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. К., 1998:124-125.

Резюме

Опис Підкреслює розвивається Ключові сл. цитокіни.

Summary

Both Underlined th and systolic c Key words: i

У 65 лабог что н держ

Ключ

Нефр поражение беременно [1,2]. Клини нурией и от ных с неф ческий глом ние критер ных являет позволяет с нефропатии вению хрон и принять м Исси ни не найде Цел териев про нефропатии

Объ неоднород Генкина [4] пические и с нефропат Обсг II триместр тологически в альтерна дался бла развития XI через год п Сре яли содер розеткообр A.Shore et i тодике Mar шиной с со ные компл (1978).

Резюме

Описані як добре відомі, так і маловивчені фактори, які впливають на ремоделювання міокарда при артеріальній гіпертензії. Підкреслюється, що патогенез ремоделювання складний: порушення однієї ланки призводить до активації наступних. У результаті розвивається діастолічна та систолічна дисфункція лівого шлуночка і застійна серцева недостатність.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ремоделювання міокарда, адренергічні механізми, ангіотензин-альдостеронова система, цитокіни.

Summary

Both well-known and little known factors that have an influence on myocardium remodeling in arterial hypertension are described. Underlined that remodeling pathogenesis is complex: alteration in one link involves activation of the next. As a result, left ventricular diastolic and systolic dysfunction, and congestive heart failure occurs.

Key words: arterial hypertension, remodelling of myocardium, adrenergical mechanism, renin-angiotensin-aldosterone system, cytokines.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУНЕФРИТА У БЕРЕМЕННЫХ С НЕФРОПАТИЕЙ

Н.М. АНДОНЬЕВА

Харьковская областная клиническая больница

Харьковский государственный медицинский университет

У 65 беременных с нефропатией изучены прогностическая чувствительность и информативность клинико-лабораторных, гематологических и иммунологических параметров в отношении прогноза развития ХГН. Показано, что наибольшей прогностической информативностью обладают клинико-лабораторные показатели, особенно содержание белка в моче. Доказана высокая надежность предложенного прогностического алгоритма.

Ключевые слова: нефропатия беременных, гломерулонефрит, прогнозирование.

Нефропатия беременных (НБ) – это диффузное поражение почек, развивающееся во второй половине беременности и проходящее после водоразрешения [1,2]. Клинически НБ проявляется гипертонией, протеинурией и отеком [3]. Установлено, что у части беременных с нефропатией впоследствии развивается хронический гломерулонефрит [1]. В связи с этим определение критериев прогноза исхода нефропатии беременных является чрезвычайно актуальной задачей, так как позволяет своевременно выделить среди беременных с нефропатией группу повышенного риска по возникновению хронического гломерулонефрита (ХГН), а значит и принять меры по предупреждению развития болезни.

Исследований подобного рода в литературе нами не найдено.

Целью исследования явилось определение критериев прогноза возникновения ХГН у беременных с нефропатией.

Объект и методы исследования. С помощью неоднородной последовательной процедуры Вальда-Генкина [4] проанализированы клинические, гематологические и иммунологические параметры у беременных с нефропатией.

Обследовано 65 беременных с нефропатией во II триместре беременности. Анализ клинических, гематологических и иммунологических признаков проведен в альтернативных группах: в группе (n=49), где наблюдался благоприятный исход нефропатии (отсутствие развития ХГН) и в группе (n=16) беременных, у которых через год после родов возник ХГН.

Среди иммунологических показателей определяли содержание: Т-, В-, Д- и О-лимфоцитов методом розеткообразования субпопуляций лимфоцитов по A.Shore et al. (1978); иммуноглобулинов А, М и J по методике Manchini et al. (1965) в модификации О.Н. Кирушиной с соавт. (1974), РИМЛ по M.Solord (1968). Иммунологические комплексы определяли по методу Haskova et al. (1978).

Результаты исследований приведены в таблице. Знак «плюс» свидетельствовал о том, что значения градации признака были характерны для благоприятного исхода нефропатии (отсутствие развития ХГН), а знак «минус» указывал на неблагоприятный прогноз, т.е. вероятность развития ХГН.

Как видно из таблицы, клинико-лабораторные признаки (белок мочи, САД, ДАД и возраст) обладают высокой прогностической информативностью ($I \geq 1,0$). Среди них наивысшую значимость выявил белок мочи ($I=8,8$).

Сравнение средней прогностической информативности блока иммунологических показателей ($I=0,56$) с остальными блоками выявило, что иммунологические параметры в этом плане уступают гематологическим ($I=0,94$) и особенно (в 2,8 раза) клинико-лабораторным показателям ($I=3,5$). Следовательно, приоритетными для прогноза развития ХГН оказались признаки, непосредственно связанные с нарушением функции почек (белок мочи, артериальное давление). Роль косвенных признаков поражения почек – иммунологических и гематологических, значительно уступает клинико-лабораторным.

Обращает внимание тот факт, что в первую по значимости десятку признаков вошли в основном (7 из 10) доступные для практики параметры – клинико-лабораторные и гематологические. Все это позволяет предположить, что разработанный нами алгоритм прогноза возникновения ХГН (таблица) не будет иметь серьезных препятствий для внедрения в практическое здравоохранение.

Согласно значениям прогностического коэффициента (таблица), неблагоприятный прогноз (вероятность развития ХГН) характеризуют: белок мочи $\geq 1,01$ г/л; СОЭ ≥ 16 мм/г; РИМЛ $\geq 1,03$ усл.ед.; возраст беременной ≥ 23 лет; содержание Т-супрессоров 6,1 %; САД ≥ 130 мм рт.ст.; ДАД ≥ 80 мм рт.ст.; гемоглобин

Критерии прогноза развития ХГН у беременных с нефропатией

Показатель	Градации показателя	Прогностический коэффициент (ПК)	Информативность (I)
Белок мочи, г/л	≤1,0	+10,5	8,8
	≥1,01	-10,5	
СОЭ, мм/г	≤10	+8,2	4,1
	11-15	+5,2	
	≥16	-5,7	
РИМЛ, усл.ед.	≤1,02	+5,3	3,9
	≥1,03	-8,9	
Возраст, лет	≤22	+6,6	2,6
	≥23	-3,6	
Т-супрессоры, %	≤6,1	-2,8	1,9
	≥6,2	+6,3	
Т-лимфоциты, %	≤41	-2,2	1,8
	≥42	+7,6	
Сегментоядерные нейтрофилы, %	≤62	-1,8	1,3
	≥63	6,8	
Диастолическое АД, мм рт. ст.	≤80	+2,3	1,3
	≥90	-5,2	
Систолическое АД, мм рт. ст.	≤120	+4,0	1,3
	≥130	-3,0	
Гемоглобин, г/л	≤100	-2,6	0,9
	≥101	+3,0	
Лимфоциты, %	≤25	+26	0,8
	≥26	-3,0	
IgM, г/л	≤1,30	+3,4	0,7
	≥1,31	-2,0	
IgJ, г/л	18	-3,4	0,7
	≤18,1-19,0	+2,5	
	≥19,1	+0,8	
IgA, г/л	≤2,0	+2,8	0,6
	2,01-2,1	+1,8	
	≥2,11	-2,3	

100 г/л; лимфоциты ≥25 %; IgM ≥1,31 г/л; IgJ ≤18 г/л и IgA ≥2,11 г/л.

Прогнозирование проводят путем алгебраического суммирования значений прогностического коэффициента до достижения пороговой суммы. Для прогноза с надежностью ≥95 % пороговым значением будет сумма +13,0 для отрицания развития ХГН и -13,0 для утверждения возможности развития ХГН. Если сумма ПК не достигает пороговых значений (меньше 13,0), то прогноз неопределенный.

Список литературы

1. Грищенко В.И., Щербина Н.А., Левко О.П. Поздний гестоз у беременных. Харьк. мед. журн. 1996;3:43-45.
2. Ганзен Г.Н. Патогенез и морфология нефропатии беременных. Архив патологии 1982;44,10:84-90.
3. Беседин В.Н., Синичук Х.В., Яремчук Т.Н. Состояние иммунной системы при нефропатии беременных. Проблемы невынашивания беременности и гнойно-воспалительные заболевания в современном акушерстве. Львов, 1986;10:161-162.
4. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина, 1978:295.

Резюме

У 65 вагітних з нефропатією вивчені прогностична чутливість і інформативність клініко-лабораторних, гематологічних і імунологічних параметрів у відношенні прогнозу розвитку ХГН. Показано, що найбільшу прогностичну інформативність мають клініко-лабораторні показники, особливо вміст білка в сечі. Доказана висока надійність запропонованого прогностичного алгоритму.

Ключові слова: нефропатія вагітних, гломерулонефрит, прогнозування.

Summary

Prognostic sensitivity and informativeness of clinical-laboratory, haematological and immunological parameters with respect to prognosis of developing chronic glomerulonephritis (CGN) were studied in 65 pregnant women ill with nephropathy. It is shown that clinical-laboratory parameters, particularly protein level in urine, possess the highest degree of prognostic informativeness. High reliability of the suggested prognostic algorithm is proved.

Key words: nephropathy of pregnancy, glomerulonephritis, prognostication.

СОСТОЯНИЕ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ И КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМ И СУТОЧНАЯ МОЧЕВАЯ ЭКСКРЕЦИЯ КАТЕХОЛАМИНОВ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ

А.Б.ТВЕРЕТИНОВ

Институт терапии АМН Украины

Для изучения характера и степени выраженности изменений нейрогуморальных факторов обследовано 78 больных с синдромом зависимости от алкоголя (СЗА) с различной длительностью существования основной патологии и 26 практически здоровых мужчин аналогичной возрастной группы. Показано, что ранние стадии СЗА характеризуются активацией гуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы. Эндотелиальная дисфункция и изменения водно-электролитного баланса появляются при длительном течении СЗА.

Ключевые слова: синдром зависимости от алкоголя, нейрогуморальные факторы, сердечно-сосудистая система.

Основными клиническими проявлениями алкогольного поражения сердца можно считать сердечно-сосудистую недостаточность с низким сердечным выбросом, которая отмечена почти у половины лиц с алкогольной зависимостью и увеличивается по мере увеличения употребления алкоголя [1,2].

Патофизиологической основой нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы у больных с синдромом алкогольной зависимости можно считать поражение сердца и сосудов и обусловленные этим изменения состояния нейрогуморальных систем регуляции сосудистого тонуса [3], уровня артериального давления [4,5] и механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы к метаболическим воздействиям, в том числе алкоголя и продуктов его обмена.

Материалы и методы

Для изучения характера и степени выраженности изменений нейрогуморальных факторов, обеспечивающих гемодинамические адаптивные механизмы у лиц с синдромом алкогольной зависимости, проведено изучение состояния систем нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), симпатoadреналовой, а также калликреин-кининовой.

Определение активности ренина, ангиотензина II и содержания альдостерона в крови проводилось радиоиммунологическими методами с помощью стандартных наборов, активность калликреина и содержание калликреиногена в сыворотке крови исследовались по методу Т.С. Пасхиной и А.В. Кринской.

С целью решения поставленной задачи на базе Института терапии АМН Украины проведено обследование 78 больных (все – мужчины) в возрасте от 24 до

60 лет (средний возраст 36 ± 3 года) с синдромом зависимости от алкоголя (СЗА) с различной длительностью существования основной патологии. Группу контроля составили 26 практически здоровых мужчин аналогичной возрастной группы. Пациенты с СЗА находились вне обострения основной патологии. Диагноз СЗА выставлялся на основании неоднократного обследования пациентов в Украинском НИИ клинической и экспериментальной неврологии и психиатрии.

Результаты и их обсуждение

Все пациенты СЗА по длительности существования основной патологии были разделены на 3 группы: I группа – больные с длительностью основной патологии до 8 лет, II – от 9 до 15 лет и III – свыше 15 лет.

Данные об исходном состоянии основных нейрогуморальных систем приведены в табл.1. Как видно из данных табл.1, состояние пациентов различно в зависимости от длительности употребления алкоголя.

Изменения ренина плазмы отмечено у больных I и II групп. Начальный период алкогольной зависимости характеризовался выраженным повышением уровня АРП в сравнении с его уровнем у лиц контрольной группы, что, возможно, следует связывать с повышенной активностью симпатoadреналовой системы (табл.2). У этих больных по мере увеличения длительности времени существования СЗА отмечается снижение уровня АРП. Так, уже в III группе пациентов с СЗА уровень АРП достоверно не отличался от показателей контрольной группы.

Содержание ангиотензина II в крови было достоверно повышено у больных I и II групп с СЗА и составило $(81,6 \pm 6,3)$ и $(76,2 \pm 6,5)$ нмоль·л⁻¹ соответственно, но существенно (почти до нормы) уменьшилось в III группе

Таблица 1

Показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой и калликреин-кининовой систем у больных алкогольной зависимостью ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n=24)	Группы с алкогольной зависимостью		
		I (n=30)	II (n=22)	III (n=17)
Активность ренина плазмы, (нг/мл ⁻¹)ч	$2,1 \pm 0,27$	$2,4 \pm 0,29$	$2,6 \pm 0,42$	$2,1 \pm 0,62$
Альдостерон, нмоль/л	$0,26 \pm 0,05$	$0,41 \pm 0,06^*$	$0,45 \pm 0,04^*$	$0,43 \pm 0,05^*$
Ангиотензин II, нмоль/л	$45,4 \pm 2,6$	$81,6 \pm 6,3^*$	$76,2 \pm 6,5^*$	$54,2 \pm 4,8^*$
Ангиотензинпревращающий фермент, ЕД	$46,0 \pm 5,8$	$68,9 \pm 4,6^{**}$	$46,7 \pm 7,1$	$38,1 \pm 4,6$
Калликреин, КЕ/л	$68,6 \pm 7,4$	$98,2 \pm 8,7^{***}$	$92,3 \pm 7,8^{**}$	$72,6 \pm 5,6$
Калликреиноген, КЕ/л	$438,4 \pm 21,2$	$478,6 \pm 14,4$	$429,8 \pm 15,8$	$409,1 \pm 15,4$

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

Таблица 2

Показатели активности симпатoadреналовой системы у больных алкогольной зависимостью (в моче), нмоль·сут.⁻¹ (M±m)

Показатель	Группа контроля (n=19)	I группа (n=26)	II группа (n=26)	III группа (n=26)
Адреналин	52.4 ± 5.2	137.0 ± 10.8*	156.8 ± 13.1**	141.8 ± 19.0*
Норадреналин	69.7 ± 8.6	163.3 ± 12.4*	134.8 ± 8.1*	186.2 ± 12.1**

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

больных. У больных в начальном периоде алкогольной зависимости (I группа) была достоверно повышена также активность ангиотензинпревращающего фермента на 27 % (p<0,05).

Концентрация альдостерона была умеренно повышенной у всех групп больных алкогольной зависимостью в сравнении с группой контроля, без какой-либо достоверной динамики показателей между группами.

Анализируя характер изменений ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в целом, следует признать, что изменения всех ее компонентов имели одну закономерность: максимальную активность в I и II группах больных с СЗА и снижение в III группе больных вследствие ренина и ангиотензинпревращающего фермента, длительного приема алкоголя (более 15 лет), в то время как содержание эффекторных компонентов – ангиотензина II и альдостерона, оставалось повышенным.

Уровень калликреиногена был достоверно повышен у больных I группы. В соответствии с этим отмечено достоверное увеличение синтеза в связи калликреина у больных I и II групп соответственно на 44 % (p<0,01) и 34 % (p<0,01) в сравнении с группой контроля. Такой характер изменений калликреин-кининовой системы свидетельствует об усилении синтеза свободных кининов в начальном периоде алкогольной зависимости и об усилении их распада, что подтверждается повышением активности ангиотензинпревращающего фермента.

Общая реакция организма при снижении пульсисивной способности сердца любого происхождения, в основе которой лежит снижение сократимости миокарда, инициирует последовательность событий, приводящих в конечном итоге к активированию многочисленных нейрогуморальных систем.

Из важнейших ответных адаптивных механизмов, участвующих в регуляторных гемодинамических и метаболических процессах сердечно-сосудистой системы, можно выделить влияние систем, активизирующихся для изменения тонуса сосудов, функции эндотелия, гемодинамических и метаболических ответных реакций, таких как ренин-ангиотензин-альдостероновая и калликреин-кининовая, изменение которых хорошо изучено при ишемической болезни сердца и недостаточности кровообращения иного происхождения [3,6].

Все это свидетельствует о переходе гуморальных влияний данной системы на новый уровень – гормональный, действие которого более продолжительно и проявляется как изменениями водно-солевого обмена, так и функцией эндотелия [6,7].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система представляет собой сложную ферментативно-гормональную систему. Основными компонентами, характеризующими ее активность, можно считать ренин, ангиотензин I и II и рецепторы к ангиотензину II и уро-

вень альдостерона [7]. Ангиотензин II является конечным продуктом этого ферментативного каскада и, связываясь со специфическими рецепторами, обеспечивает специфические гемодинамические, физиологические и патофизиологические местные и общие эффекты системы.

Скорость образования ангиотензина II во многом определяется активностью ангиотензинпревращающего фермента – дипептид-карбоксипептидазы (идентичной кининазе II, которая инактивирует брадикин). Функционирование ренин-ангиотензиновой и кининовой систем представляет собой один из совместно действующих механизмов регуляции состояния сердечно-сосудистой системы [3].

Усиление активности ренин-ангиотензиновой системы сопровождается усилением активности калликреин-кининовой системы и, возможно, представляет один из механизмов адаптации, а по мере истощения адекватных механизмов и прогрессирования сердечно-сосудистой системы.

На начальном этапе влияние избыточного функционирования прессорных механизмов уравнивается соответствующим увеличением активности депрессорных влияний, что позволяет сохранить сбалансированность действия гуморальных систем регуляции с точки зрения их влияния на сердечно-сосудистую систему. Вместе с тем обращает на себя внимание более высокий и прогрессирующе увеличивающийся, чем в контроле, уровень альдостерона в крови. Характер этих гормональных изменений свидетельствует в пользу того, что уровень гомеостатического сигнала распространяется на гормональное звено, активно участвующее в изменениях водно-солевого обмена и формировании проявлений сердечной недостаточности. Последняя, как следует из наших данных, является результатом прогрессирования поражения сердца, развития миокардиодистрофии и дилатации полостей сердца, нарушений ритма и дисфункции клапанного аппарата сердца.

Выводы

1. Синдром алкогольной зависимости характеризуется активацией гуморальных систем регуляции сердечно-сосудистой системы: ренин-ангиотензин-альдостероновой и калликреин-кининовой, начиная с ранних его стадий.

2. Начальный этап повышения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и калликреин-кининовой систем происходит в результате увеличения гуморальных факторов этих систем – повышения активности ренина и калликреина, в то время как при дальнейшем прогрессировании синдрома зависимости от алкоголя к гуморальным изменениям присоединяются и горсо-нальные: повышение содержания ангиотензина II и увеличение содержания альдостерона в крови.

Список литературы

1. Kupari M., Koskinen P. Relation of left ventricular function to habitual alcohol consumption. Am. J. Cardiol 1993; 72: 1418-1424.
2. Manolio T.A., Levy D., Garrison R.J. et al. Relation of alcohol intake to the left ventricular mass: the Framingham Heart Study. J. Am. Coll. Cardiol 1991; 17: 717-721.
3. Dran V.J. Vascular renin-angiotensin system and vascular protection. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1993; 22, 5: 1-9.
4. Howes L.G., Krun H., O'Callaghan C.J. et al. Twentyfour hour ambulatory blood pressure profiles following regular alcohol consumption. Am J Hypertens 1992; 5: 771-772.
5. Keil U., Chambless L., Filipiak B., et al. Alcohol and blood pressure and its interaction with smoking and other behavioural variables: result from MONICA Augsburg survey 1984-1985. J. Hypertens 1991; 9: 491-498.
6. Swales J.O. The renin-angiotensin system as a target for therapeutic intervention. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1994; 24, 2: 1-5.
7. Jamazaki T., Jazaki Y. Is there major involvement of the renin-angiotensin system in cardiac hypertrophy? Circulat. Res. 1997; 81: 639-642.

Резюме

Для вивчення характеру і ступеня змін нейрогуморальних факторів обстежено 78 хворих з синдромом залежності від алкоголю (СЗА) з різною тривалістю цієї патології та 26 практично здорових чоловіків такої ж вікової групи. Показано, що ранні стадії СЗА характеризуються активацією гуморальної регуляції серцево-судинної системи. Ендотеліальна дисфункція і зміни водно-електролітного балансу з'являються при тривалій течії СЗА.

Ключові слова: синдром залежності від алкоголю, нейрогуморальні фактори, серцево-судинна система.

Summary

To evaluate the character and degree of neurohumoral factors expressiveness 78 patients with different duration of alcohol abuse syndrome (AAS) and 26 healthy men of the same age were examined. The early stages of AAS are shown to be characterized by activation of humoral regulation of cardiovascular system. Endothelial dysfunction and water-electrolyte balance changes have been appeared in cases with long duration of AAS.

Key words: alcohol abuse syndrome, neurohumoral factors, cardiovascular system.

КЛЕТОЧНО-ОПОСРЕДОВАННЫЙ И ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Л.М.ПАСИЕШВИЛИ

Харьковский государственный медицинский университет

У 99 больных хроническим панкреатитом (ХП), среди которых 68 подвергались действию ионизирующей радиации, проведено исследование отдельных показателей клеточного и гуморального иммунитета. Показано, что при действии малых доз радиации у больных ХП наблюдалась угнетенность Т-клеточного звена иммунитета и увеличение количества В-лимфоцитов. Выявленные изменения прямо пропорционально зависели от типа реактивности организма, что, вероятно, и объясняло особенности течения патологического процесса.

Ключевые слова: ионизирующая радиация, хронический панкреатит, иммунная система, клиника, неспецифическая реактивность организма.

Реакция иммунной системы на действие малых доз ионизирующей радиации не является одномоментным актом, а может формироваться в процессе развития заболевания. В то же время возникшие в различных звеньях иммунной системы нарушения затрудняют купирование воспалительного процесса и создают благоприятные условия для прогрессирования заболевания [1, 2].

Проявления иммунологической реактивности в желудке (печени, желчном пузыре, поджелудочной железе) коренным образом связаны с состоянием целостности иммунной системы организма, а выраженность, направленность и адекватность защитных реакций во многом определяются пораженным органом [3].

Согласно современным представлениям иммунная система, наряду с нервной и эндокринной, является равноправным звеном единого регуляторного нейро-иммуноэндокринного комплекса, обеспечивающего поддержание гомеостаза организма на основе координации основных физиологических процессов.

Известно, что сама ионизирующая радиация, даже малые ее дозы оказывают на иммунную систему сильное и, как правило, негативное влияние. Любые негативные воздействия на организм, в том числе

стрессы и ионизирующая радиация, усугубляют метаболическую иммунодепрессию и способствуют появлению всего спектра патологии, с ней связанной.

Установлено, что базисная терапия, проведенная у больных хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью, находившихся в зоне повышенной радиации, не влияла на показатели иммунитета, что в дальнейшем могло определять течение и прогрессирование патологического процесса [4, 5].

В связи с этим целью данного исследования явилось изучение активности гуморального и клеточного звеньев иммунитета, являющихся интегральными показателями, дающими возможность судить об индивидуальной реактивности организма, у больных хроническим панкреатитом (ХП), диагноз которого был установлен после пребывания их в зоне повышенной радиации.

Материал и методы исследования

Обследовано 99 мужчин в возрасте от 26 до 47 лет с ХП, 68 из них пребывали в 30-км зоне аварии на ЧАЭС. Суммарная доза облучения составила 25 сГр в течение 47,6±6,8 суток. Диагноз ХП в основной группе

больных был установлен после пребывания в очаге поражения. Причем для данного контингента лиц было характерно частое обострение заболевания (более трех раз в году) – 92,6 %, с длительным активным периодом (более 2 месяцев) – 82,4 % пациентов.

Состояние неспецифической реактивности организма изучали по индексу сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК), который вычислялся по отношению в мазке гранулоцитарных форм лейкоцитов к агранулоцитарным. При ИСЛК менее 1,5 неспецифическую реактивность расценивали как пониженную, от 1,5 до 2,5 – как нормальную и более 2,5 – как повышенную. Для оценки состояния активности гуморального иммунитета использовали биологическую пробу с продигозаном. При среднем геометрическом диаметре розеола в месте введения 0,2 мл 0,005 %-ного раствора продигозана до 50 мм ответ реакции гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) оценивался как гипореактивный, от 50 до 70 мм – нормореактивный, более 70 мм – гиперреактивный.

Количество Т- и В-лимфоцитов и субпопуляций Т-лимфоцитов определяли в реакции непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител [6]. Количество гуморального иммунитета иммуноглобулинов в сыворотке крови проводили по методу Манчини [7]. Циркулирующие иммунные комплексы устанавливали методом преципитации с полиэтиленгликолем по методике Ю.Гриневича и А.Алферовой [8].

Результаты исследований и их обсуждение

Реакция иммунной системы у больных хроническим панкреатитом проявлялась снижением содержания иммунокомпетентных клеток (в основном в результате Т-хелперного звена Т-лимфоцитарного ряда), а также повышением процентного содержания

В-лимфоцитов. Существенные изменения претерпевали уровни иммуноглобулинов сыворотки крови: достоверно повышалось содержание иммуноглобулинов классов А и G при тенденции к повышению IgM (табл. 1).

Результаты изучения частоты распространенности различных типов реактивности организма у больных ХП, пребывавших и не находившихся в зоне повышенной радиации, показаны в табл. 2.

В зависимости от состояния реактивности организма проведено изучение основных клинических синдромов у больных ХП (табл. 3).

Среди лиц с гипореактивным типом ответа чаще наблюдались безболевого формы заболевания и атипичное течение ХП. Значительно раньше основных клинических синдромов выявлялся астеновегетативный (в среднем на 1,5-2 года), который превалировал в клинике. Синдром экзокринной недостаточности характеризовался нарушением аппетита, похуданием, витаминной недостаточностью. У 7 больных (43,7 %) диагностировано нарушение толерантности к глюкозе, у одного – вторичный сахарный диабет.

У больных с ИСЛК более 2,5 и диаметром розеола в биологической пробе с продигозаном, превышающем 70 мм, боли носили приступообразный характер, локализовались в левом подреберье и имели типичную иррадиацию; возникновению боли предшествовал метеоризм, рвота. Часто боли сопровождалась повышением температуры, полиартралгиями и миалгиями, особенно икроножных мышц. Нарушение толерантности к глюкозе выявлено у 2 больных (25 %).

Изменений в клинико-биохимических показателях крови в зависимости от типа реактивности выявлено не было. Лишь отмечена тенденция к увеличению содержания амилазы крови и мочи у больных с гиперергией в сравнении с гипоергией (36,2 против 28,4 г/л

Иммунологические составляющие у больных с хроническим панкреатитом (М±m)

Показатели	Здоровые	Контрольная группа ($p_2 < 0,01$)	Основная группа ($p_3 < 0,001$)
Т-л общие, %	72,2±2,1 ($p_1 < 0,001$)	59,7±1,8	52,1±1,3
Т-хелперы, %	28,3±1,7 ($p_1 < 0,001$)	21,9±1,1	11,7±0,7
Т-супрессоры, %	13,2±1,1 ($p_1 > 0,2$)	11,2±0,6	8,3±0,7
Е-РОК, %	50,1±2,3 ($p_1 < 0,001$)	40,5±2,0	30,4±1,1
Иммунорегуляторный индекс	2,1±0,11 ($p_1 > 0,5$)	2,0±0,2	1,4±0,1
В-лимфоциты, %	19,6±1,3 ($p_1 < 0,01$)	23,9±0,9	35,1±1,2
О-клетки, %	31,1±2,4 ($p_1 < 0,5$)	30,1±1,7	49,3±2,1
ЦИК, г/л	1,92±0,3 ($p_1 < 0,5$)	2,7±0,2	5,3±0,2
IgA, г/л	2,05±0,16 ($p_1 > 0,5$)	3,17±0,3	5,37±0,2
IgG, г/л	11,3±0,58 ($p_1 > 0,05$)	13,5±0,6	17,37±0,5
IgM, г/л	1,41±0,11 ($p_1 < 0,01$)	2,91±0,1	4,51±0,2

Примечания: p_1 – достоверность различий здоровых и контрольной групп; p_2 – здоровых и основной групп; p_3 – основной и контрольной групп.

Распределение больных хроническим панкреатитом в зависимости от состояния неспецифической реактивности организма, абс (%)

Показатели	Контрольная группа	Основная группа
ИСЛК	<1,5 5 (16,2)	16 (32,7)
	1,5-2,5 17 (54,8)	25 (51,0)
	>2,5 9 (29,0)	8 (16,3)
Диаметр розеола, мм	<50 6 (19,4)	17 (35,9)
	50-70 16 (51,6)	23 (47,1)
	>70 9 (29,0)	9 (17,0)

Таблица 3

Частота встречаемости основных клинических синдромов у больных хроническим панкреатитом с учетом неспецифической реактивности организма трех типов, абс (%)

Клинический синдром	Контрольная группа (n=31)			Основная группа (n=68)		
	1	2	3	1	2	3
Астеновегетативный	4 (100)	13 (86,7)	12 (100)	21 (100)	31 (93,9)	14 (100)
Болевой	2 (50)	8 (53,3)	9 (75)	7 (33,3)	19 (57,5)	11 (78,5)
Диспепсический	1 (25)	5 (55,3)	8 (66,7)	6 (28,5)	10 (30,3)	9 (64,3)
Всего больных	4	15	12	21	33	14

Примечание. 1 – гипореактивный тип; 2 – нормореактивный; 3 – гиперреактивный.

в сыворотке крови; 98,7 против 91,4 г/л в моче).

Поскольку клинические проявления ХП имеют зависимость от типа реактивности, проведено изучение отдельных показателей иммунной системы с учетом состояния неспецифической реактивности организма (табл. 4).

При гиперергии для астеновегетативного синдрома было характерно нарушение сна по типу бессонницы, эмоциональная лабильность, повышенная потливость, головные боли, боли в суставах и мышцах, кратковременное повышение температуры до 38 градусов.

Таблица 4

Показатели иммунной системы ($M \pm m$) у больных хроническим панкреатитом, пребывающих в зоне повышенной радиации, с учетом реактивности организма

Показатели	Гипоергия		Нормоергия		Гиперергия	
Т-л общие, %	48,4±1,1	($p_1 < 0,001$)	56,3±1,2	($p_2 < 0,02$)	52,7±1,4	($p_3 < 0,02$)
Т-хелперы, %	10,3±0,5	($p_1 < 0,001$)	13,4±0,7	($p_2 < 0,02$)	11,9±0,6	($p_3 < 0,02$)
Т-супрессоры, %	7,1±0,7	($p_1 > 0,001$)	9,2±0,5	($p_2 > 0,2$)	8,1±0,5	($p_3 > 0,1$)
Е-РОК, %	27,2±1,3	($p_1 < 0,001$)	33,3±1,1	($p_2 < 0,05$)	31,4±1,2	($p_3 < 0,01$)
В-лимфоциты, %	38,2±1,2	($p_1 < 0,001$)	29,3±1,4	($p_2 < 0,05$)	34,7±1,1	($p_3 < 0,05$)
О-клетки, %	51,3±1,9	($p_1 < 0,2$)	43,8±2,1	($p_2 > 0,2$)	48,4±2,1	($p_3 > 0,2$)
ЦИК, г/л	5,87±0,2	($p_1 < 0,001$)	4,3±0,1	($p_2 < 0,001$)	5,1±0,3	($p_3 < 0,001$)
IgA, г/л	5,9±0,1	($p_1 < 0,001$)	3,2±0,2	($p_2 < 0,05$)	4,4±0,2	($p_3 < 0,05$)
IgG, г/л	4,97±0,2	($p_1 > 0,001$)	3,6±0,1	($p_2 > 0,1$)	4,6±0,1	($p_3 > 0,1$)
IgM, г/л	18,1±0,2	($p_1 < 0,001$)	16,2±0,3	($p_2 < 0,05$)	17,4±0,2	($p_3 < 0,05$)

Примечание: p_1 – при сравнении идентичных показателей у больных с нормо- и гипоергией; p_2 – с нормо- и гиперергией; p_3 – с гипо- и гиперергией.

Необходимо отметить, что у лиц с гипоергией показатели клеточного и гуморального иммунитета были ниже, чем у лиц с нормо- и гиперергией, хотя различия между группами были недостоверны.

Следовательно, возникновение и течение хронического панкреатита у больных, подвергшихся действию ионизирующей радиации, сопровождается Т-клеточным иммунодефицитом, преобладают лица с гипо- и нормореактивными типами ответа неспецифической реактивности организма.

Суммируя результаты изучения неспецифической реактивности организма у больных с ХП, находившихся в зоне повышенной радиации, необходимо отметить, что большинство составляют лица с нормоергией. Но данный показатель не имел достоверных отличий от группы контроля и составил 47,1 и 51,6 % соответственно. Однако в основной группе обследуемых преобладали больные с ИСЛК менее 1,5, что соответствовало гипоергии, в то время как у больных, не подвергавшихся радиационному воздействию, чаще отмечалась гиперергия.

Так, астеновегетативный синдром при гипоергии проявлялся общей слабостью, недомоганием, снижением работоспособности, сонливостью, снижением аппетита и массы тела, периодическим длительным (до двух недель) повышением температуры до малых субфебрильных цифр, снижением концентрации внимания. Чаще его возникновение предшествовало или доминировало в клинике заболеваний. У данной категории лиц чаще отмечалось и нарушение потенции (37,9 %).

Болевому синдрому при гипоергии была присуща монотонность и значительная распространенность болей, отсутствие четкой локализации и связи с приемом пищи; назначение соответствующей терапии не сопровождалось положительным клиническим эффектом. При данном типе реактивности значительно чаще наблюдались безболевые и атипичные формы заболеваний.

При гиперергическом ответе боли имели локальный характер, соответствующий проекции органа на брюшную стенку; их возникновение в большинстве случаев имело связь с приемом пищи и легче, чем при гипоергии, поддавалось лечебной коррекции.

В проявлениях диспепсического синдрома какой-либо закономерности при сопоставлении с типом реактивности выявлено не было.

При сопоставлении клинико-биохимических параметров крови с типом реактивности организма изменений не выявлено. Однако определялись качественные изменения в показателях эритроидного ростка. Так, у больных с гипоергией чаще встречались гипохромные и мишеневидные эритроциты, наблюдалась фрагментация ядер нейтрофилов и лимфоцитов (11 больных). В то же время при гиперергии у 9 пациентов диагностирована преходящая эозинофилия, у 14 – гигантские тромбоциты.

Выводы

У больных хроническим панкреатитом отмечаются нарушения в системе клеточного и гуморального звеньев иммунитета, проявляющиеся Т-клеточным им-

мунодефицитом и активизацией гуморального звена в результате увеличения содержания иммуноглобулинов классов А и G. Для ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС развитие ХП сопровождается изменением реактивности организма: преобладают лица с гипо- и нормоэргическим типом ответа, что имеет свое выражение в клинических проявлениях заболевания.

Наблюдающиеся изменения реактивности организма у таких больных, проявляющиеся преобладанием лиц с типом реакции на инфекцию в виде гиперергии, характерной обычно для лиц пожилого возраста, свидетельствует не только об определенном «разоружении»

защитной системы организма, но и переориентации его адаптивных реакций на облегченный пролонгированный вариант.

Эти нарушения полиморфны, имеют длительный характер и отчетливо прослеживаются на всех уровнях функционирования иммунной системы. В совокупности с радиационной иммунодепрессией все эти явления должны квалифицироваться в данной ситуации как патогенный фактор, определяющий течение болезни. Отсюда вытекает необходимость использования при лечении таких больных методов иммунокорригирующей терапии.

Список литературы

1. Беляков И., Ярилин А. Воздействие комплекса факторов Чернобыльской аварии на иммунную систему человека: Тез. докл. республ. радиобиологического съезда. К., 1993;3:104-105.
2. Черногуз Л., Купчинская Е. Состояние некоторых показателей иммунной системы у больных гипертонической болезнью при воздействии ионизирующего излучения. Врач. дело 1994;5:97-99.
3. Мальцев В., Колпакова Н., Колпаков М. и др. Особенности течения заболеваний органов пищеварения у больных, длительно проживающих на загрязненной радионуклидами территории. Врач. дело 1993;8:3-5.
4. Москалев Ю. Отдаленные последствия ионизирующих излучений. М.: Медицина, 1991:464 с.
5. Бычкова Н., Бык Т., Высотюк Л. и др. Заболевания органов пищеварения с точки зрения терапевтов и хирургов: Тез. докл. Харьков. 1992:59.
6. Schmid E. Therapie von ulcera duodeni und ulcera ventriculi. Tagliche Prax. 1994;30:547-552.
7. Mancini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry 1965;2,3:235-254.
8. Гриневич Ю., Алферов А. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных. Лаб. дело 1981;8:493-496.

Резюме

У 99 хворих на хронічний панкреатит (ХП), серед котрих 68 підлягли дії іонізуючої радіації, проведено дослідження окремих показників клітинного та гуморального імунітету. Показано, що при дії малих доз радіації у хворих на ХП спостерігалось пригнічення Т-клітинної ланки імунітету та підвищення вмісту В-лімфоцитів. Виявлені зміни прямо пропорційно залежали від типу реактивності організму, що, мабуть, і пояснює характер перебігу патологічного процесу.

Ключові слова: іонізуюча радіація, хронічний панкреатит, імунна система, клініка, неспецифічна реактивність організму.

Summary

99 patients with chronic pancreatitis (CP), 68 of which were affected by ionising radiation, were studied in relation to some indicators of cellular and humoral immunity. It is displayed that after the low dosage of radiation the patients with CP have the oppression of immunity T-cellular unit and increase of the number B-lymphocytes. The revealed changes were in direct dependence upon the type of organism reactivity. This apparently explains the peculiarities of the pathological process.

Key words: ionising radiation, chronic pancreatitis, humoral immunity, clinic, unspecific reactivity of organism.

ПЕДИАТРИЯ

МІЖНАРОДНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АСТМИ ТА АЛЕРГІЇ – ISAAC:
ПОШИРЕНІСТЬ І ВАЖКІСТЬ СИМПТОМАТИЧНИХ ПРОЯВІВ АСТМИ
В ПОПУЛЯЦІЇ ДІТЕЙ ХАРКІВСЬКОГО РЕГІОНУ

В.А. ОГНЄВ

Харківський державний медичний університет,
Національний центр міжнародної медичної програми ISAAC

Наведено результати дослідження поширеності й важкості симптомів астми серед репрезентативної вибірки (13250 осіб) дитячого населення Харківщини згідно з Програмою ISAAC. Проведено аналіз частоти та важкості симптоматичних проявів астми з урахуванням статевих вікових груп.

Ключові слова: регіон, діти, астма, поширеність, важкість, ISAAC

Згідно з даними епідеміологічних досліджень алергічними захворюваннями страждає близько 10 % населення земної кулі (з коливанням показників поширеності від 1 до 50 % і більше в різних країнах). Найвища поширеність алергічних захворювань зареєстрована серед дитячого населення. В останні роки відмічається ріст частоти звернень, рівня госпіталізації та смертності від алергічних захворювань [1]. В першу чергу, це пов'язано з сенсibiliзацією та зміною неспецифічної резистентності, особливо серед дітей, в результаті впливу різноманітних факторів зовнішнього і внутрішнього середовища.

У країнах колишнього СРСР були проведені окремі дослідження по вивченню поширеності алергічних захворювань серед дітей. Згідно з [2,5] близько 10-15 % дітей в Україні мають різні за локалізацією і клінічними проявами алергічні захворювання. Захворюваність на бронхіальну астму в різних регіонах України складає від 0,9 до 6,7 % (в середньому 2,8 %) [6,7].

Переважає кількість попередніх досліджень була спрямована на вивчення патофізіологічних механізмів формування, розвитку, клінічної маніфестації та лікування алергічних захворювань, в той же час безпосередньо поширеність алергічних захворювань вивчена вкрай недостатньо. Крім того, всі статистичні дані стосовно алергічної захворюваності дітей базуються в основному на показниках, отриманих при зверненні до лікувально-профілактичних установ. На думку А.Г. Чучаліна, І.І. Балаболкіна, С.М. Гавалова [8], такі дані не відповідають вимогам сучасної статистичної науки і не в повному обсязі віддзеркалюють дійсний рівень поширеності алергічних захворювань, оскільки значна кількість хворих з різних причин не звертається до лікувально-профілактичних установ, або не закінчує діагностичних обстежень, або лікарі не встановлюють верифікованого діагнозу алергічного захворювання. Саме тому багато питань з алергічної захворюваності дітей залишаються невирішеними. Виходячи з цього, в останній час зроблено узгоджені дії міжнародної медичної спільноти стосовно стандартизації епідеміологічних досліджень, щодо вивчення алергічних захворювань дітей. Прогресивним явищем у цьому напрямку стали Міжнародний консенсус з бронхіальної астми (1992 р.) і організація міжнародних центрів з вивчення алергії у дітей (International Study of Asthma and Allergies in Childhood – ISAAC, 1993 р.), які запропонували використовувати стандартизовані критерії і підходи до визначення частоти поширеності алергічних захворю-

вань. На Україні такі дослідження до останнього часу не проводились.

Матеріали та методи

Виходячи із принципів і методології стандартизованого «Міжнародного медичного дослідження астми та алергії у дітей» (ISAAC), з використанням міжнародно визнаних, стандартизованих опитувальників проведено обстеження дітей 6-7, 13-14 років в межах першої фази ISAAC, у повній відповідності з вимогами керівництва по програмі, протоколу і кількісно-якісних обґрунтувань репрезентативності. Історія, методологія, структура та організація дослідження викладені автором у [9,10, 11].

З метою максимального охоплення популяційним обстеженням дітей 6-7 і 13-14 років випадковим безповторним методом були відібрані 599 шкільних колективів (навчальних класів) 117 середніх загальноосвітніх міських і сільських шкіл Харківської області. Усього обстежено 13250 дітей, які мешкають у різних (всього 36) адміністративних районах Харкова і області, серед них 6112 дітей молодшого віку (3054 хлопчики і 3058 дівчаток) і 7138 старшого (3068 хлопчиків і 4076 дівчаток). У цілому розподіл обстежених за статтю склав: хлопчиків – 6122, дівчаток – 7134. Для стандартизованого епідеміологічного обстеження застосовано опитувальник 06.01.06 ISAAC, який було отримано від виконавчого Комітету цієї авторитетної міжнародної програми (нами зроблено переклад і його лексичну адаптацію, окремим блоком внесені додаткові питання). Накопичення бази даних по обстежених дітях, а також наступна статистична обробка проведена з використанням середовища AXEL і відповідних стандартних ліцензованих програм обробки.

Модульний опитувальник має вигляд анкети закритого типу, складеної із блоків запитань відносно існуючих чи можливих симптомів і характеристик важкості їх прояву згідно з класифікаційними підходами Міжнародного консенсусу з бронхіальної астми (1992).

У роботі проаналізовані дані по одному із блоків питань анкети – характеристика дихання дитини. При цьому з'ясовувалися такі питання.

1. Чи спостерігалось коли-небудь в минулому свистяче чи/і хрипке дихання? (Так, ні).

2. Чи спостерігалось на протязі останніх 12 місяців свистяче чи/і хрипке дихання? (Так, ні).

3. Скільки разів на протязі останніх 12 місяців були приступи свистячого чи/і хрипкого дихання (варіанти відповіді: 1, 2-3, 4-12, більше 12)?

4. Скільки разів на протязі останніх 12 місяців Ви прокидалися із-за приступів свистячого чи/і хрипкого дихання (жодного разу, менше 1 разу на тиждень, 1 раз на тиждень і частіше)?

5. Чи був на протязі останніх 12 місяців приступ свистячого чи/і хрипкого дихання, який унеможливував би розмову до вимови 1-2 слів між видохами? (Так, ні).

6. Чи була астма? (Так, ні).

7. Чи проявлялось свистяче або хрипке дихання у зв'язку з фізичним навантаженням за останні 12 місяців? (Так, ні).

8. Чи був за останні 12 місяців сухий кашель вночі, (не пов'язаний з простудою або запальними захворюваннями)? (Так, ні).

Частота хрипкого чи/і свистячого дихання у дітей на протязі всього періоду життя – сюди віднесені всі випадки наявності за попередній період життя принаймні одного прояву хрипкого чи/і свистячого дихання, не пов'язаного з гострими простудними та запальними захворюваннями. Так, наявність хрипкого

ХСД12, а також значна перевага цього показника серед хлопчиків у порівнянні з дівчатками.

Програмним обстеженням було передбачено вивчення не тільки поширеності, але і **частоти виникнення цих симптомів** на протязі 12 місяців перед проведенням обстеження, тобто їх інтенсивності. Інтенсивність приступів ХСД12 оцінювалась по чотирьох категоріях: слабка – частота ХСД не більше одного разу за останні 12 місяців; помірна – від 1 до 3; середня – від 3 до 12; висока – більше 12 приступів.

Серед 1473 дітей (різної статі та віку), які на протязі останніх 12 місяців мали приступи хрипкого чи/і свистячого дихання, у 23,3 % відмічався приступ такого дихання одноразово (слабка інтенсивність); у 62,9 % було від 1 до 3 приступів (помірна інтенсивність); у 10,2 % – більше 4, але менше 12 приступів (середня інтенсивність); 3,6 % мали більше 12 приступів (висока інтенсивність).

Розподіл дітей за інтенсивністю проявів приступів хрипкого чи/і свистячого дихання, а також за віком і статтю наведено в таблиці.

Інтенсивність приступів свистячого чи/і хрипкого дихання у дітей (розподіл обстежених по типах приступів і віко-статевим групам), %

Інтенсивність приступів ХСД12	Молодша група			Старша група			Всі діти разом		
	хлопчики	дівчатка	разом	хлопчики	дівчатка	разом	хлопчики	дівчатка	разом
Слабка	21,0	19,6	20,4	24,2	27,0	25,6	22,7	24,1	23,3
Помірна	61,6	63,6	62,5	64,5	61,8	63,2	63,1	62,5	62,9
Середня	13,3	13,2	13,2	7,6	8,1	7,8	10,3	10,1	10,2
Висока	4,1	3,6	3,9	3,7	3,1	3,4	3,9	3,3	3,6

чи/і свистячого дихання у дітей на протязі їх життя виявлена у 2838 дітей, що становить $214,2 \pm 3,5$ випадків на кожну 1000 дітей; у хлопчиків – $(240,2 \pm 5,4) \%$, у дівчаток – $(191,9 \pm 4,6) \%$, у молодшій групі школярів – $(205,8 \pm 5,1) \%$, серед старших школярів – $(221,4 \pm 4,9) \%$.

Розподіл частоти приступів свистячого чи/і хрипкого дихання демонструє більшу його поширеність серед хлопчиків (по відношенню до одностатевих дівчаток) як в молодшій $(225,6 \pm 7,5)$ і $(186,1 \pm 7,0) \%$ відповідно, так і в старшій $(254,7 \pm 7,8)$ і $(196,3 \pm 6,2) \%$ відповідно вікових групах.

Таким чином, наявність у анамнезі проявів хрипкого чи/і свистячого дихання серед дітей області складає близько 20 % популяції, характеризується тенденцією збільшення з віком і незалежно від віку, частіше проявляється серед хлопчиків. Власне ці обставини потребують подальшого більш детального аналізу поширеності та важкості проявів симптомів астми з метою визначення статеві-вікових і можливих епідеміологічних особливостей формування патології серед дитячого населення.

Поширеність хрипкого чи/і свистячого дихання за останні 12 місяців (ХСД12), становила $(111,2 \pm 2,7) \%$; у хлопчиків – $(126,1 \pm 4,2) \%$, у дівчаток – $(98,4 \pm 3,5) \%$, серед дітей молодшої групи – $(105,0 \pm 3,9) \%$, старшої – $(116,4 \pm 3,8) \%$.

Поширеність ХСД12 серед хлопчиків молодшої групи становила $(118,5 \pm 5,8) \%$, а серед дівчаток цієї ж групи – $(91,6 \pm 5,2) \%$. Серед хлопчиків старшої групи вона складала $(133,6 \pm 6,1) \%$, що достовірно вище ($p < 0,005$; на 30 %), ніж серед дівчаток відповідного віку – $(103,5 \pm 4,7) \%$. Таким чином, відмічається загальна тенденція збільшення з віком поширеності симптому

Відмічається незначне зменшення питомої ваги приступів з високою інтенсивністю проявів з 3,9 % в молодшій групі дітей до 3,4 % в старшій, серед хлопчиків відповідно з 4,1 до 3,7 %, у дівчаток – з 3,6 до 3,1 %. Виявлена різниця у структурі інтенсивності приступів між хлопчиками та дівчатками (3,9 та 3,3 % відповідно), що свідчить про більш виражені прояви приступів у хлопчиків, ніж у дівчаток.

Одним із клінічно і прогностично значущих симптомів астми, який може характеризувати її важкість, є порушення нічного сну (ПНС) приступами хрипкого чи/і свистячого дихання. Загальна частота цього симптому серед дітей з ХСД12 становить 37,2 % (37,3 % у хлопчиків і 37,1 % у дівчаток), тобто більше ніж у 1/3 дітей регіону з симптомами астми приступи виявляються в нічний час, порушуючи сон.

Виявлена достовірна різниця між частотою порушення нічного сну приступами ХСД дітей у різних вікових групах. Так, частота ПНС у молодшій групі дітей становить 41,4 %, тоді як серед старших дітей – 33,9 % (33,5 % у хлопчиків і 34,4 % у дівчаток), що віддзеркалює особливості симптоматичних проявів астми у дітей різної статі та віку. Аналіз частоти симптому залежно від статі та віку показав, що у дівчаток і хлопчиків він знаходиться на одному рівні.

Таким чином, при достатньо високій частоті ПНС (37,2 %) такий варіант важкості симптоматичних проявів в найбільшій мірі характерний для дітей молодшої групи і має тенденцію до зменшення з віком.

До оцінки важкості симптоматичних проявів астми, поряд з інтенсивністю ХСД12 і ПНС, входив також аналіз частоти приступів, які супроводжуються порушенням вимови дитини (ПВД) під час приступу

(обмеження вимови речень до 1-2 слів в проміжках між видохами). Загальна поширеність таких приступів складає $(17,1 \pm 1,1) \%$, у хлопчиків – $(18,3 \pm 1,7) \%$, у дівчаток – $(16,1 \pm 1,4) \%$; в молодшій групі – $(13,4 \pm 1,4) \%$, у старшій групі – $(20,3 \pm 1,6) \%$. Відмічається більша частота ПВД серед хлопчиків як молодшої – $(15,1 \pm 2,2) \%$ у порівнянні з однолітками дівчатками – $(11,8 \pm 1,9) \%$, так і старшої – $(21,6 \pm 2,6) \%$ і $(19,4 \pm 2,1) \%$ відповідно вікових груп.

Таким чином, можна відзначити більшу частоту важких приступів серед хлопчиків у порівнянні з однолітками-дівчатками, а також достовірне збільшення частоти ПВД у дітей старшої групи в порівнянні з молодшою.

Серед 13250 обстежених дітей у 1435 (10,8 %) з'ясована наявність приступів ХСД, що пов'язують з фізичним навантаженням (ХСД+ФН). Загальна поширеність цього симптому серед дітей складає $(108,3 \pm 2,7) \%$; коливається у межах від 46,4 до 159,6 % залежно від статі та віку дітей.

Так, мінімальна поширеність ХСД+ФН відмічається в молодшій групі дітей – $(48,4 \pm 2,7) \%$, тоді як серед дітей старшої вікової групи – $(159,6 \pm 4,3) \%$. Серед хлопчиків цей показник становить $(114,9 \pm 4,0) \%$, що достовірно вище, ніж серед дівчаток – $(102,6 \pm 3,5) \%$, значно різниться серед дітей старшої групи (у хлопчиків $(179,3 \pm 6,9) \%$, у дівчаток – $(144,7 \pm 5,5) \%$).

Показники поширеності ХСД+ФН свідчать на користь високої значущості фізичного навантаження для симптоматичної діагностики астми, а його селективно висока поширеність серед старших хлопчиків – про більш високий ризик формування бронхолегеневої патології в подальшому серед юнаків.

Наявність сухого кашлю в нічні години (СНК), яка не пов'язувалась з простудою чи запальними захворюваннями, розглядалась як потенційно інформативний симптом астми, який проявлявся на специфічне

побутове навколишнє оточення дитини (килими, наявність домашніх тварин, пір'яна подушка, парфуми і т.ін.). На протязі останнього року цей симптом відмічався у 130,9 $\pm$ 2,9 випадках на 1000 обстежених дітей. Частота СНК достовірно більша серед старших дітей – $(145,0 \pm 4,1) \%$, ніж серед дітей молодшого віку – $(114,4 \pm 4,0) \%$. У хлопчиків поширеність СНК становить $(134,1 \pm 4,3) \%$, у дівчаток – $(128,1 \pm 3,9) \%$ (різниця не достовірна).

Висновки

Наявність на протязі життя проявів хрипкого чи/свистячого дихання серед дітей становить більше 20 % популяції, має тенденцію до збільшення з віком і незалежно від віку, частіше проявляється серед хлопчиків.

Загальна тенденція збільшення з віком у дітей поширеності симптому свистячого чи/хрипкого дихання характеризується значною перевагою його частоти серед хлопчиків старшої групи.

Інтенсивність приступів свистячого чи/хрипкого дихання серед дітей регіону віддзеркалює більшу поширеність важких симптоматичних проявів астми серед хлопчиків у порівнянні з дівчатками.

Аналіз інтенсивності порушення нічного сну приступами хрипкого чи/свистячого дихання виявив більшу інтенсивність нічних приступів серед дітей молодшої групи.

Показники поширеності хрипкого чи/свистячого дихання, яке проявляється після фізичного навантаження, свідчать про високу значущість фізичного навантаження для симптоматичної діагностики астми, а його селективно висока поширеність серед старших хлопчиків – про більш високий ризик формування бронхолегеневої патології, в подальшому серед юнаків.

Симптом нічного кашлю, який не пов'язується з простудою чи запальними захворюваннями, має більш високу поширеність серед дітей старшої групи, а також серед хлопчиків у порівнянні з однолітками-дівчатками.

Список літератури

1. Аллергические болезни у детей. Руководство для врачей; Под ред. М.Я.Студеникина, И.И.Балаболкина. М.: Медицина. 1998. 352с.
2. Пальгов В.И., Дмитроченко А.С., Сорока Н.В., Крушикова Н.А. Аллергическая и неспецифическая заболеваемость детского населения, проживающего в условиях промышленного города. Гигиена населенных мест: Межвед. респ. сб. Киев, 1989;28:11-16.
3. Огнев В.А., Галічева Н.А. Алергічні захворювання у дітей – сучасна соціально-гігієнічна проблема. Мат. III з'їзду соц. гігієністів та організ. охорони здоров'я України. Одеса, 1997:46-49.
4. Ласиця О.І. Про розвиток та удосконалення дитячої алергологічної служби в Україні. Пед., акуш. і гінекол. 1995;3:3-5.
5. Пухлик Б.М., Русанова В.Б. Туберкульоз і алергічні захворювання. Журн. АМН України 1998;4:4:143.
6. Сміян І.С., Банадига Н.В. Бронхіальна астма дитячого віку. Тернопіль, 1995. 200с.
7. Ковальчук М.П. Епідеміологічні дослідження бронхіальної астми у дітей. Пед., акуш. і гінекол. 1998;2:48.
8. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М., 1997. 93с.
9. Огнев В.А. Эпидемиология аллергии у детей: история и методология изучения по международной программе ISAAC. Врачебная практика 1999;1:41-43.
10. Огнев В.А. Астма и аллергия у детей: практическая реализация эпидемиологического подхода к изучению в двух сотрудничающих ISAAC – центрах Украины. Медицина сегодня и завтра 1999;1:97-99.
11. Огнев В.А. Эпидемиология аллергии у детей: организационная структура и управление международным исследованием. Врачебная практика 1999;4:94-96.

Резюме

Приведены результаты исследования распространенности и тяжести симптомов астмы среди репрезентативной выборки (13250 человек) детского населения Харьковщины в соответствии с Программой ISAAC. Проведен анализ частоты и тяжести симптоматических проявлений астмы с учетом пола и возраста.

Ключевые слова: регион, дети, астма, распространенность, тяжесть, ISAAC.

Summary

The article contains the results of own research to spreading and burden of asthma among representative selection (13250 persons) children city population of Kharkov's region according to programme ISAAC. It was conducted the analysis of frequency and burden asthma's symptoms with registration sexual and aging groups.

Key words: region, children, asthma, spreading, burden, ISAAC.

ОСОБЛИВОСТІ БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ МОЗКУ І ПРОБЛЕМИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ У ДІТЕЙ З БРОНХІАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

В.І. ЧЕРГІНЕЦЬ

Дніпропетровська державна медична академія

Вивчено особливості біоелектричної активності головного мозку за допомогою ЕЕГ у 104 дітей з бронхіальною астмою і рецидивним бронхітом, що розглядалося як свідчення нейрофізіологічних дисфункцій. Зіставлення результатів показало, що проява останніх не залежала від характеру і тривалості захворювань. Нейрофізіологічні дисфункції частіше спостерігалися у дітей з підвищеною чутливістю бронхів до ацетилхоліну, ніж у дітей з нормальною чутливістю, але більше збігів спостерігалося між нейрофізіологічними дисфункціями і проблемами перинатального періоду в анамнезі. Висловлюється думка, що у дітей з бронхіальною астмою причиною нейрофізіологічних дисфункцій є не еферентні потоки від гіперчутливих дихальних шляхів, а пошкодження структур мозку в перинатальний період.

Ключові слова: бронхіальна астма, бронхіт, ЕЕГ, перинатальна патологія, діти.

Бронхіальна астма і рецидивний бронхіт у дітей мають складний патогенез. При цих захворюваннях різноманітні патологічні зміни спостерігаються не тільки в дихальній, а й в інших функціональних системах організму – імунній, ендокринній, серцево-судинній, нервовій [1]. У дітей роль змін в останній найменш вивчена, а патогенетичне значення окремих її функціональних порушень у формуванні патології дихальної системи до цього часу залишається предметом дискусій [2,3]. Нема певної відповіді і на запитання про механізми появи змін з боку нервової системи у дітей з респіраторною патологією.

Відомо, що порушення функціональної активності неспецифічних структур головного мозку реєструються у вигляді абнормальних графоелементів на електроенцефалограмах (ЕЕГ) [4] і вважаються проявами їх дисфункцій [5]. Бронхіальна патологія, на фоні якої дисфункції реєструються, виглядає логічною першо-причиною їх виникнення. Разом з тим дані про те, що подібні абнормальності на ЕЕГ мають місце у 14-25 % клінічно і анамнестично здорових дітей [5], а також спостерігаються при інших патологічних станах [6,7], не роблять цю точку зору переконливою. Тому можливо припустити, що нейрофізіологічні дисфункції у хворих на бронхіальну патологію можуть мати і нелегеневе походження. Не виключено, що їх виникнення зумовлене субклінічними змінами в самих неспецифічних структурах центральної нервової системи, які відбулися під впливом зовсім інших патогенетичних факторів [8].

Метою роботи було вивчення ролі окремих факторів, що можуть впливати на виникнення порушень функціональної активності головного мозку у дітей з бронхіальною астмою і рецидивним бронхітом.

Матеріал і методи досліджень

Порівнювалась частота проявів нейрофізіологічних дисфункцій в групах дітей з різною тривалістю захворювань, різним станом неспецифічної чутливості дихальних шляхів, з наявністю і відсутністю патології перинатального періоду в анамнезі.

Під наглядом перебувало 104 дитини (64 хлопчики та 40 дівчаток), хворих на бронхіальну астму (66) і рецидивний бронхіт (38) віком від 7 до 14 років. Клінічні обстеження в жодного пацієнта не виявили органічної патології з боку нервової системи. Разом з тим, серед контингенту хворих спостерігалися слабо виражені

психоневрологічні розлади у вигляді зниженої пам'яті та незібраності (7), швидкої втомлюваності та низької толерантності до фізичних навантажень (24), порушень сну (19), вегетативні дисфункції у вигляді гіпергідрозу долоней (5). Серед хворих на бронхіальну астму вказані розлади в поєднанні чи ізольовано були відмічені у 45 (68,2 %) дітей, серед хворих на рецидивний бронхіт – у 8 (21,1 %).

Особливості біоелектричної активності головного мозку вивчали за допомогою 16-канального електроенцефалографа фірми «Medicor» (Угорщина). Запис проводився відносно усередненого потенціалу з амплітудою калібрувального сигналу 50 мкВ/с і постійною часу підсилювачів 0,3 с. Запис ЕЕГ здійснювався при швидкості паперу 15 і 30 мм/с. Розміщення стандартних електродів відповідало поширеній у дитячій практиці системі відведення Юнга [5].

Для опису фонових ЕЕГ використовували схему, запропоновану О.А. Жирмунською і В.С. Лосевим [9]. Для визначення особливостей функціонального стану мозку на основі аналізу змін, що відбуваються під впливом аферентних подразників, використовували функціональні навантаження, які проводились шляхом виконання спроб з розплющенням-заплющенням очей і гіпервентиляцією [5,10].

Основними патологічними проявами на фонових ЕЕГ вважались порушення в зональному розподілі ведучого ритму, дезорганізація α -ритму, значна кількість повільних δ - і θ -коливань, поява піків і гострих коливань, виникнення спайкової активності, домінування β -ритму.

У пробах з функціональним навантаженням абнормальними вважались нетипові варіанти реагування. У пробі з відкриванням очей – слабкий витиск ведучого ритму. У гіпервентиляційній спробі – поява синхронної високоамплітудної δ - та/або θ -активності, спайкової активності, повільних низькоамплітудних хвиль, значна затримка відновлення ведучого ритму.

Для вилучення з розряду патологічних тих змін на ЕЕГ, поява яких могла бути зумовленою віковими особливостями функціонального стану нервової системи, оцінка параметрів опису велась у відповідності до схеми Garsche [6] з урахуванням частотно-топографічних особливостей ЕЕГ, характерних для окремих вікових груп.

Висновки за ЕЕГ робились у вигляді клініко-електроенцефалографічних заключень. ЕЕГ, визнані

абнормальними, розглядалися як свідчення нейрофізіологічних дисфункцій неспецифічних структур головного мозку у дітей з соматичною патологією.

Виміри порогу неспецифічної чутливості дихальних шляхів і діагностика бронхіальної понадчутливості виконувались за допомогою інгаляційного бронхопровокаційного тесту з ацетилхоліном. Розчини подразника (0,004 %, 0,012 %, 0,036 %, 0,11 %, 0,33 %, 1 %, 3 % та 9 %), розпочинаючи з найслабшого, послідовно подавались у дихальні шляхи дітей ультразвуковим розпилювачем TUR UZI-50 (Німеччина). Контроль за параметрами дихання здійснювався спірометром «Spirosift-3000» фірми «Fucuda Denshi» CO., LTD (Японія). Поріг чутливості бронхів реєструвався по падінню показника ФЖЕЛ₁ не менш як на 20 % (PD₂₀) [11]. Свідченням стану бронхіальної понадчутливості у хворих вважалась поява обструкції бронхів у відповідь на вдихання 1 %-ового ацетилхоліну або більш слабких його розчинів.

Важливою умовою виконання досліджень було дотримання періоду ремісії захворювань. На нашу думку, це забезпечило вимір характерних для хворих рівнів чутливості дихальних шляхів і реєстрацію найбільш типової функціональної активності головного мозку, не змінених гострофазовим запальним процесом в бронхах чи катаральним станом верхніх дихальних шляхів.

Для діагностики у дітей можливих субклінічних пошкоджень головного мозку, пов'язаних з патологією перинатального періоду, використовувались анкетний опит батьків і наявна медична документація. Такі пошкодження вважались можливими, коли відповідний діагноз було встановлено раніше, або коли батьки свідчили, що їхні діти перебували в клінічних ситуаціях, при яких ризик виникнення перинатальних пошкоджень нервової системи є високим [12].

Отримані результати були оброблені статистично з використанням методу χ^2 і визначенням коефіцієнта кореляції Чупрова (K_c).

Результати та їх обговорення

Аналіз висновків клініко-електроенцефалографічних заключень показав, що нормальні і абнормальні ЕЕГ спостерігались як у дітей з бронхіальною астмою, так і хворих на рецидивний бронхіт (рис.1). У дітей з бронхіальною астмою нейрофізіологічні дисфункції з боку неспецифічних структур головного мозку реєструвались частіше, ніж у дітей з рецидивним бронхітом (у 57,6 і 39,5 % дітей відповідно), але вірогідної різниці між ними не виявилось ($\chi^2=3,2 < \chi^2_{05}=3,8$ або $p>0,05$). Отриманий результат розглядався як одне з свідчень відносної нозологічної незалежності нейрофізіологічних дисфункцій від характеру патологічних змін, що відбуваються в бронхах хворих на бронхіальну астму і рецидивний бронхіт дітей.

Проведення інгаляційного бронхопровокаційного тесту з ацетилхоліном виявило стан бронхіальної понадчутливості у 53 з 66 хворих на бронхіальну астму (80,3 %), і у 5 з 38 хворих на рецидивний бронхіт (13,2 %). Різниця в частоті бронхіальної понадчутливості між указаними групами хворих виявилася вірогідною ($\chi^2=44,1 > \chi^2_{001}=10,8$ або $p<0,001$). Слід відзначити, що при цьому індивідуальні рівні чутливості дихальних шляхів, як нормальній, так і підвищеній, в обох групах хворих мали значний розкид. Зіставлення результатів оцінки ЕЕГ і рівнів неспецифічної чутливості

дихальних шляхів у одних і тих же дітей показало, що нейрофізіологічні дисфункції мають місце як у хворих з гіперреактивними бронхами, так і у хворих з нормальною чутливістю дихальних шляхів (рис.2). Разом з тим, незалежно від діагнозу бронхіального захворювання, нейрофізіологічні дисфункції вірогідно частіше спостерігались у пацієнтів з більш чутливими дихальними шляхами ($\chi^2=13,28 > \chi^2_{05}=12,6$ або $p<0,05$).

На наш погляд, отриманий результат може свідчити про певний синергізм між підвищеною бронхіальною чутливістю і абнормальною функціональною активністю неспецифічних структур стовбура мозку у формуванні порушень бронхіальної прохідності. Разом з тим, справедливою така точка зору виявилася лише для хворих на бронхіальну астму, де нульова гіпотеза була відхилена статистично ($\chi^2=13,44 > \chi^2_{025}=12,83$ або $p<0,025$), але не для хворих на рецидивний бронхіт, де емпіричний розподіл випадків мало відрізнявся від теоретичного ($\chi^2=4,012 < \chi^2_{2}=7,3$ або $p>0,2$). В цілому отримані дані дозволяють вважати, що поєднання бронхіальної понадчутливості і нейрофізіологічних дисфункцій в одному дитячому організмі сприяє формуванню бронхіальної астми, а також виступає однією з важливих умов більш тяжкого перебігу захворювання. Вони також свідчать про те, що нейрофізіологічні дисфункції і стан бронхіальної понадчутливості не визначаються одне іншим, і їхнє виникнення базується на різних морфологічних основи. Тому цілком справедливо розглядати їх, як два окремих порушення, дві окремі патогенетичні ланки.

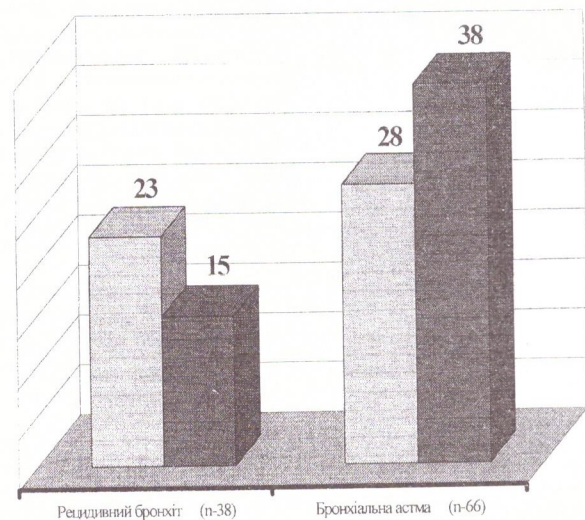


Рис. 1. Прояви нейрофізіологічних дисфункцій у дітей з бронхіальною патологією:

■ – нормальні ЕЕГ; ■ – абнормальні ЕЕГ.

Перевіркою правильності такого погляду було вивчення залежності частоти проявів нейрофізіологічних дисфункцій від тривалості захворювань. Остання розглядалась як можливий фактор негативної дії на нервову систему в цілому і неспецифічні структури стовбура головного мозку в особливості. Якщо припуститись думки, що нейрофізіологічні дисфункції центральних структур вторинні і виникають під впливом збиткової аферентації від бронхів, то повинен існувати зв'язок між частотою їх виникнення і тривалістю соматичних захворювань. Для відповіді на це питання ми розподілили дітей з гіперчутливими дихальними

шляхами на групи в залежності від статистично різного «стажу» захворювань. До першої ввійшли 16 дітей, у яких загальна тривалість хвороби не перевищувала

плода за сідниці, видавлювання), яка забезпечує високий ризик виникнення уражень мозку в перинатальний період, мала місце у 56 (84,8 %) хворих.

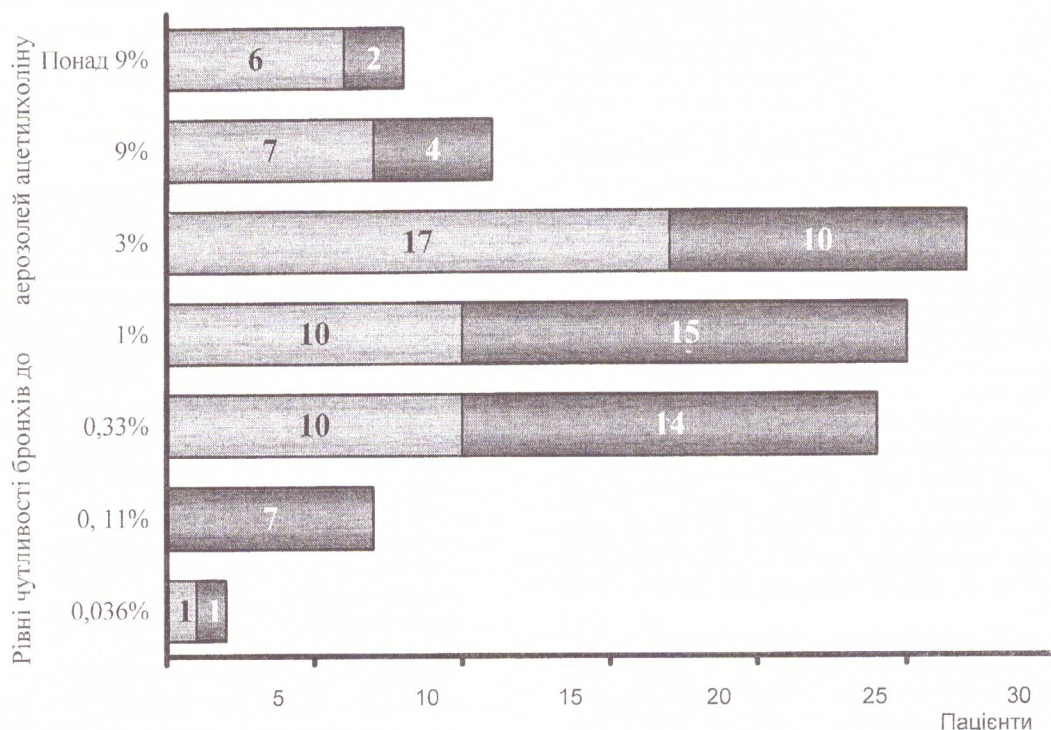


Рис. 2 Прояви нейрофізіологічних дисфункцій у дітей з різною чутливістю дихальних шляхів: □ – нормальні ЕЕГ; ■ – абнормальні ЕЕГ.

3 років (середня тривалість $20,1 \pm 12,45$ міс.), до другої – 22 пацієнти, що хворіли від 3 до 7 років (середня тривалість $63,1 \pm 13,7$ міс.), до третьої – 20 дітей зі стажем захворювання більше 7 років (середня тривалість $124 \pm 38,6$ міс.). Аналіз отриманих результатів показав, що нейрофізіологічні дисфункції мали місце у 12 дітей першої групи, 13 дітей другої і 11 – третьої групи і статистично вірогідних розбіжностей в частоті їх знаходження серед дітей зазначених груп не спостерігалось ($\chi^2=1,666 < \chi^2_{0.05}=3,22$ або $p > 0,2$). Цей результат також свідчить на користь думки про те, що у хворих на бронхіальну патологію дітей в основі проявів нейрофізіологічних дисфункцій знаходяться фактори, існування яких не визначається станом бронхіальної понадчутливості.

Відомо, що у 70-80 % дітей, хворих на бронхіальну астму, в анамнезі визначаються перинатальні пошкодження нервової системи [13]. Приводяться також свідчення про те, що при гіпоксії більше вражаються діенцефальні структури (таламус), а таламічна θ - і δ -активність на ЕЕГ може характеризувати особливості вегетативного статусу [14]. Враховуючи це, ми вирішили визначити, як прояви нейрофізіологічних дисфункцій корелюють зі свідченнями про ураження нервової системи в перинатальний період. Для цього в кожній із груп дітей в залежності від наявності чи відсутності нейрофізіологічних дисфункцій визначили кількість пацієнтів, що мали проблеми перинатального періоду.

Вивчення особливостей сімейного анамнезу у дітей з бронхіальною астмою показало, що патологія вагітності та пологів (гестози, загроза викиду, гіпоксія, природжена гіпотрофія, недоношеність, витягання

Матері ще 2 дітей під час вагітності перенесли гострі респіраторні захворювання. Серед хворих на рецидивний бронхіт подібні ускладнення перебігу вагітності та пологів було діагностовано у 17 (44,7 %) з 38 дітей. Аналіз результатів (таблиця) показав, що можливість перинатально-гіпоксичного пошкодження нервової системи, незалежно від характеру бронхіального процесу, значно частіше спостерігається у хворих з діагностованими нейрофізіологічними дисфункціями в порівнянні з пацієнтами, у яких вони виявилися відсутніми ($\chi^2=25,43 > \chi^2_{0.001}=10,8$ або $p < 0,001$).

Значно частіше свідчення перинатально-гіпоксичного враження нервової системи у дітей з нейрофізіологічними дисфункціями виявлялися також і окремо при рецидивному бронхіті ($\chi^2=8,209 > \chi^2_{0.05}=7,9$ або $p < 0,005$), бронхіальній астмі з легким ($\chi^2=16,85 > \chi^2_{0.01}=10,8$ або $p < 0,001$), середньої тяжкості ($\chi^2=4,407 > \chi^2_{0.05}=3,8$ або $p < 0,05$) і тяжким ($p < 0,001$) перебігом. Кореляція між ознаками виявилася більш тісною у пацієнтів з бронхіальною астмою ($K=0,411$), ніж у хворих на рецидивний бронхіт ($K=0,216$), але абсолютною вона була тільки у дітей з тяжкою бронхіальною астмою ($K=1$).

Проведені порівняння можуть свідчити про те, що основою для виникнення нейрофізіологічних дисфункцій у дітей з бронхіальною патологією більш певно можуть бути зміни в самих неспецифічних структурах стовбура мозку. Значні аферентні навантаження, що виникають в умовах стану бронхіальної понадчутливості, швидко виснажують знижені функціональні можливості цих структур, змінюють їх функціональну активність. Не виключено, що саме це призводить до виникнення патологічних змін на ЕЕГ. У такому розумінні аферентні навантаження виглядають не першопричиною

Перинатальні проблеми в анамнезі та нейрофізіологічні дисфункції у дітей з бронхіальною патологією

Захворювання		Нейрофізіологічні дисфункції (за даними ЕЕГ)	Перинатальні ураження НС	
			мали місце (n=73)	не реєструвались (n=31)
Бронхіальна астма (перебіг)	Легкий (n=41)	Виявлені (n=20)	19	1
		Відсутні (n=21)	7	14
	Середньої тяжкості (n=17)	Виявлені (n=10)	9	1
		Відсутні (n=7)	3	4
	Тяжкий (n=8)	Виявлені (n=8)	8	0
		Відсутні (n=0)	0	0
Рецидивний бронхіт (n=38)	Виявлені (n=15)	11	4	
	Відсутні (n=23)	6	17	

виникнення дисфункцій, а фактором, що висвітлює невральний дефект.

Висновки

Можна вважати, що діагностовані за допомогою ЕЕГ прояви нейрофізіологічних дисфункцій є незалеж-

ним і разом з тим негативним елементом патогенезу бронхіальної патології в дитячому віці. Найбільш поширеною причиною їх появи можуть бути зміни в неспецифічних структурах стовбура мозку, що виникли в перинатальний період.

Список літератури

1. Федосеев Г.В. Механизмы обструкции бронхов. СПб: Мед. информ. агентство, 1995:165-178; 191-215; 247-267.
2. Черняк А.В. Гиперреактивность дыхательных путей при астме: механизмы развития и влияние терапии. Рус. мед. журн. 1997;523 (http://www.rmj.net/5_23/1.htm).
3. Zychowicz C., Czubkowska J., Kmiec T. et al. Results of electroencephalographic tests in children with bronchial asthma. Pol.Tyg. Lek. 1994;49:2-9.
4. Лукина О.Ф., Куприянова О.О., Кожевникова О.В. Современные методы функциональной диагностики в педиатрии. Рус. мед. журн. 1999;7:4 (http://www.rmj.net/7_04/6.htm).
5. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). Таганрог: Изд-во ТРТУ, 1996:358.
6. Юрик Щ. С. Показники біоелектричної активності головного мозку при різноманітних неврологічних проявах остеохондрозу хребта. Укр. мед. альманах 1999;2:2:152-154.
7. Подымова С.Д. Печёночная энцефалопатия. Рус. мед. журн. 1997;5:3 (http://www.rmj.net/5_03/1.htm).
8. Ратнер А.Ю. Поздние осложнения родовых повреждений нервной системы. Казань: Изд-во Казан. ун-та, 1990:307.
9. Жирмунская Е.А., Лосев В.С. Система описания и классификация электроэнцефалограмм человека. М.: Наука, 1984:81.
10. Функциональная диагностика в детском возрасте; Под. ред. С. Коларова и В. Гатева. София: Мед. и физкульт. 1979:55-101.
11. Andrew H. Zwiebel BS. Bronchoprovocation testing. Immunology and Allergy Clinics of North America 1999;19:1:63-74.
12. Иванов В. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных: причины, диагностика и ведение. Рус. мед. журн. 1999;4:7 (http://www.rmj.net/4_07/ped.htm).
13. Каганов С.Ю., Розина Н.Н., Нестеренко В.Н., Мизерницкий Ю.Л. Хронические бронхолёгочные болезни у детей, как проблема современной педиатрии Рос. вестн. перинат. и педиатрии. 1998;1:10-17.
14. Kinney H.C., Korein J., Panigrahy A. et al. Neuropathological Findings In The Brain Of Karen Ann Quinlan -The Role of the Thalamus in the Persistent Vegetative State. New Engl. J. Med., 1984;330,21:1469-1475.

Резюме

Изучали особенности биоэлектрической активности головного мозга при помощи ЭЭГ у 104 детей с бронхиальной астмой и рецидивирующим бронхитом. У 53 детей изменения ЭЭГ признаны аномальными, что рассматривалось как свидетельство нейрофизиологических дисфункций. Сопоставления показали, что проявление последних не зависело от характера заболеваний и их длительности. Нейрофизиологические дисфункции чаще наблюдались у детей с повышенной чувствительностью бронхов к ацетилхолину, чем у детей с нормальной чувствительностью, но больше всего совпадений наблюдалось между нейрофизиологическими дисфункциями и проблемами перинатального периода в анамнезе. Высказывается мнение, что у детей с бронхиальной астмой причиной нейрофизиологических дисфункций являются не эфферентные потоки от гиперчувствительных дыхательных путей, а повреждения структур мозга в перинатальный период.

Ключевые слова: бронхиальная астма, бронхит, ЭЭГ, перинатальная патология, дети.

Summary

We investigated the features of brain bioelectrical activity by EEG in 104 children in remission of bronchial asthma (56) and recurrent bronchitis (38). In 53 children determined alterations on EEG are neurophysiological disfunctions. The analysis had shown, that these alterations did not depend on character and duration of diseases. We observed the neurophysiological disfunctions more often in children with increased bronchial sensitivity to acetylcholine than in children with normal bronchial sensitivity. The correlation between neurophysiological disfunctions and problems of perinatal period was observed. We consider that in children with bronchial asthma the efferent flows from hypersensitive airways are not first course of neurophysiological disfunctions, and only factor showing the damages of brain structures in perenatal period.

Key words: bronchial asthma, bronchitis, EEG, perinatal pathology, children.

ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ ТЕСТОСТЕРОНА В КРОВИ У НОВОРОЖДЕННЫХ РАЗЛИЧНОГО ПОЛА С ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Т. М. КЛИМЕНКО

Харьковская медицинская академия последипломного образования

С целью определения роли тестостерона (Т) в обеспечении устойчивости и компенсации структурно-функциональных изменений ЦНС у новорожденных с асфиксией изучено содержание Т в крови. Доказан половой диморфизм содержания Т при рождении. Коррелятивная связь уровня Т со степенью поражения ЦНС у мальчиков доказывает участие андрогена в компенсации церебральных нарушений.

Ключевые слова: тестостерон, новорожденный, пол, церебральные нарушения.

Разработка новых эффективных методов профилактики, ранней диагностики и лечения заболеваний нервной системы у детей является актуальной проблемой отечественной медицины. Тенденция роста заболеваемости и тяжести поражения центральной нервной системы (ЦНС) в последние годы грозно выглядит в периоде новорожденности [1]. Поиск новых подходов к распознаванию основы возникновения неврологических нарушений у новорожденных требует углубленных представлений о патологических изменениях, происходящих в организме. В патогенезе и саногенезе церебральных нарушений значительная роль принадлежит реактивности и адаптивности нейроэндокринной системы, деятельность которой различается в эндокринологии пола. На этапе раннего онтогенеза гормоны детерминируют половые особенности секреции гонадотропинов и метаболизма стероидных гормонов. Ведущую роль в этом процессе, который называют половой дифференциацией мозга, играют андрогены [2].

Целью исследования было определение роли тестостерона в обеспечении устойчивости и компенсации структурно-функциональных изменений ЦНС у новорожденных различного пола с асфиксией.

Для достижения поставленной цели систематизированы наблюдения над 192 доношенными новорожденными с поражением ЦНС вследствие перенесенной внутриутробной гипоксии плода и асфиксии при рождении. С учетом степени поражения ЦНС и пола дети были распределены на 3 группы: первая – 53 новорожденных с легким поражением ЦНС (27 девочек и 26

мальчиков), вторая – 70 со среднетяжелой степенью поражения (35 девочек и 35 мальчиков), третья – 69 с тяжелым поражением ЦНС (33 девочки и 36 мальчиков). Контроль составили 52 здоровых новорожденных (24 девочки и 28 мальчиков). Все дети родились в головном предлежании со сроком гестации 38-40 недель.

Уровни тестостерона (Т) в крови при рождении в 1-е, 3-и, 5-е, 7-е – 10-е сутки жизни определяли иммуноферментным методом наборами Bio Rad (таблица).

Для выяснения неблагоприятного воздействия факторов на плод в течение беременности и родов проанализирован соматический и акушерский анамнез, учтена патология родового периода. Диагностика степени и характера перенесенной гипоксии плода и асфиксии новорожденного, помимо оценки по шкале Апгар, включала определение ксантина и гипоксантина в пуповинной крови. У больных, распределенных по полу, влияние факторов риска пренатального поражения ЦНС и степени перенесенной асфиксии было одинаковым. Результатом комплексной оценки неврологических признаков была общая характеристика деятельности ЦНС больных с выделением ведущего неврологического синдрома и определение степени поражения ЦНС. В диагностике характера внутримозговых повреждений и для определения терапевтической тактики у больных использовали ликворологические данные, нейросонографию в 10 стандартных сечениях аппаратом «Аloka-500» и компьютерную томографию. Проводилось мониторирование внутрижелудочкового давления ликвора эхоэнцефалоскопическим способом. Количественные

Показатели содержания тестостерона (нг/мл) в крови новорожденных различного пола с поражением ЦНС при рождении и в раннем неонатальном периоде ($M \pm m$)

Возраст	Пол	Контрольная группа	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
Рождение	Жен.	15,7±2,1	13,8±4,2	16,6±3,1	18,7±4,7
	Муж.	26,6±5,4*	24,16±4,28*	26,5±4,1*	29,4±3,8*
1-е сутки	Жен.	13,7±3,0	12,0±2,86	15,38±2,4	12,7±3,11
	Муж.	23,17±3,7*	25,7±6,2*	29,13±3,0*	21,54±2,82*
3-и сутки	Жен.	10,55±2,2	9,61±1,9	8,71±2,12	10,70±2,4
	Муж.	18,6±3,34*	20,16±4,0*	30,53±4,5*	23,13±2,3*
5-е сутки	Жен.	8,25±2,25	7,7±2,1	6,3±2,0	9,3±2,7
	муж.	17,63±4,10*	15,7±3,1*	22,7±2,8	20,4±4,1*
7-е сутки	Жен.	5,79±2,41	6,2±1,0	4,5±1,5	3,90±0,8
	Муж.	12,14±2,53	10,8±2,3*	15,63±2,1*	13,8±3,4*

* Достоверные различия ($p < 0,05$) между новорожденными жен. и муж. пола.

показатели подвергали стандартному анализу с расчетом различий по критерию Стьюдента и соответствующему ему уровню достоверности.

Анализ полученных данных позволил отметить уменьшение уровня Т с возрастом детей контрольной группы. Половые различия в концентрации Т отмечались уже при рождении. Постепенное снижение Т в крови у новорожденных контрольной группы в раннем неонатальном периоде рассматривалось как необходимый фактор физиологической адаптации, обеспечивающей последовательность перехода от внутриутробного к внеутробному существованию. Полученные данные согласуются с данными [3].

При прослеживании содержания Т в крови у больных новорожденных обнаружен ряд закономерностей. Во-первых, половой диморфизм содержания Т обнаружен уже при рождении. Во-вторых, отмечено увеличение значений Т с ростом тяжести поражения ЦНС. Так, у мальчиков с тяжелым, а в большей степени со среднетяжелым поражением ЦНС наиболее высокие значения Т выявлены в 1-е и 3-е сутки жизни. Увеличение концентрации Т в крови больных детей объясняли активацией клеток Лейдига в семенниках и функции коры надпочечников [4]. Именно в коре надпочечников вырабатывается основное количество андрогенов. Этим объясняли сравнительно высокий уровень Т, а также отсутствие достоверной разницы в содержании Т в пуповинной крови больных и здоровых детей. Выявленный андрогенный всплеск расценивали как реакцию организма, направленную на повышение его устойчивости. Более низкие значения концентрации Т на 3-и сутки жизни у мальчиков третьей группы по сравнению с мальчиками второй группы расценивали, как возможное истощение компенсаторных возможностей организма вследствие угнетения функциональной активности гонад и коры надпочечников тяжелой гипоксией. При внутриутробной гипоксии плода снижена способность утилизации половых стероидных гормонов, что приводит к снижению стероидной активности.

В группе больных девочек уровень Т был ниже, чем в группе мальчиков, при том, что в полной мере наблюдалась тенденция по снижению гормона с возрастом. У девочек с аналогичными степенями поражения всплеска андрогенной активности не наблюдалось.

Относительная гипертестостеронемия у мальчиков в 1-е сутки жизни согласуется с данными [5], подтверждающими самые высокие значения Т в крови, семенниках и наиболее высокую чувствительность нейронов этой области к андрогенам в этом возрасте. Плавное снижение Т в течение раннего неонатального

периода у новорожденных обоих полов не исключает влияние плаценты на фоне перестройки надпочечников в момент родового стресса и гипоксического влияния.

При сопоставлении обнаруженных качественных и количественных изменений содержания Т в крови с характером структурных изменений оказалось, что для мальчиков в остром периоде заболевания была характерна большая частота субарахноидальных, пери- и интравентрикулярных кровоизлияний и лейкоцитарных процессов в мозге. Из 68 девочек и 71 мальчика, имевших среднетяжелое и тяжелое поражение ЦНС, субарахноидальные кровоизлияния имели место у 13 девочек (19±5) % и 25 мальчиков (35±6) %, $p<0,05$; пери- и интравентрикулярные кровоизлияния – у 9 девочек (13±4) % и 17 мальчиков (10±5) %, $p<0,05$. В подостром периоде у мальчиков сохранялись повышенные показатели внутричерепного давления, что сочеталось с частыми и более выраженными проявлениями гидроцефально-гипертензионного синдрома.

Таким образом, результаты проведенных исследований характеризуют различную степень компенсации структурно-функциональных изменений головного мозга у новорожденных мальчиков по сравнению с девочками в условиях аналогичного по силе гипоксического страдания. Уровень Т обеспечивает гормональный импринтинг полового диморфизма стрессового и адаптационного синдрома у новорожденных, родившихся в асфиксии.

Мозг и аденогипофиз отнесены к тканям со средним уровнем активности метаболизма Т, и изменение гормональных стимулов ведет к нарушению пополнения рецепторов белков и торможению физиологических реакций клетки, обусловленных андрогенами. Необходимой предпосылкой взаимодействия между половыми стероидами и мозгом является наличие циторецепторов стероидных гормонов, в количестве которых обнаружены половые различия [2]. Многообразие эффектов полового диморфизма, обусловленных изменением центральной регуляции и гормонального фона, проявляется в виде влияния стероидов на нейромедиаторные и рецепторные системы мозга, на ультраструктуру, генетический и белковосинтезирующий аппараты нейронов в ante- и постнатальном онтогенезе [4, 5].

Все изложенное может быть истолковано, как свидетельство сохранения в онтогенезе полового диморфизма способности к адекватным защитным реакциям, делает очевидным необходимость учета половой резистентности в неонатологии и позволяет понять факты более успешной адаптации девочек и повышенной заболеваемости мальчиков.

Список литературы

1. Гойда Н.Г., Бережний В.В., Мартинюк В.Ю., Кисель Т.М. Першочергові заходи удосконалення неврологічної допомоги дітям в неонатальному періоді. Укр. вісн. психоневрології 1995;3(7):9–12.
2. Резников А.Г. Половые гормоны и дифференциация мозга. К., 1982:251.
3. Набухотный Т.К., Павлюк В.П. Гипофизарно-гонадная система новорожденного в раннем неонатальном периоде и роль естественного вскармливания в ее становлении. Вопр. охр. мат. и дет. 1988;6:2–16.
4. Hughes I.A., Coleman N., Faisal A.S. et al. Sexual dimorphism in neonatal gonad. Acta Paediatr. Suppl. 1999;88,428:23–30.
5. Резников О.Г. Механізм розвитку функціональної патології репродукції та адаптації в ранньому онтогенезі. Журн. АМН України 1998;4,2:216–233.

Резюме

З метою визначення ролі тестостерону (Т) в забезпеченні стійкості та компенсації структурно-функціональних змін центральної нервової системи у новонароджених з асфіксією вивчено вміст Т в крові. Доведено статевий диморфізм вмісту Т при народженні. Корелятивний зв'язок рівня Т зі ступенем тяжкості ураження ЦНС у хлопчиків доводить участь андрогену в компенсації церебральних порушень.

Ключові слова: тестостерон, новонароджений, стать, церебральні порушення.