

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА
І КЛІНІЧНА
*МЕДИЦИНА***



2002 №2



ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Експериментальна і клінічна медицина



Экспериментальная и клиническая медицина

2002 № 2

До дому не видається
ХДМУ

ХНМУ
НАУКОВА
БІБЛІОТЕКА

Редакційна колегія:

Головний редактор **А.Я. ЦИГАНЕНКО**

М.П. Воронцов, М.О. Клименко, В.М. Козько, О. М. Козицька (секретар), М.В. Кривонос (заступник головного редактора), В.І. Куцевляк, Л.Т. Мала, С.Ю. Масловський, Ю. С. Паращук (заступник головного редактора), В.С. Приходько, В.О. Сипливий (заступник головного редактора), О. Ю. Степаненко (виконавчий редактор)

Редакційна рада: *В.В. Бобін (Харків), В.В. Бойко (Харків), П.А. Бездітко (Харків), О.Ф. Возіанов (Київ), П.В. Волошин (Харків), В.І. Грищенко (Харків), Є.Г. Дубенко (Харків), Г.І. Дуденко (Харків), В.І. Жуков (Харків), М.О. Корж (Харків), І.К. Латогуз (Харків), В.М. Лісовий (Харків), В.М. Лупир (Харків), Ю.В. Одинець (Харків), М.І. Пилипенко (Харків), Г. П. Рузін (Харків), М.С. Скрипников (Полтава), М.І. Хвистюк (Харків), В.М. Хворостинка (Харків), Ю.Б. Чайковський (Київ), В.П. Черних (Харків), В.С. Яворський (Харків), А.Ф. Яковцова (Харків)*

Редактор *В.М. Ходоревська*
Комп'ютерна верстка *О.М. Козицька*

Засновник: *Харківський державний медичний університет*
Україна, 61022, Харків, просп. Леніна, 4
Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 3339 від 06.07.98
Періодичність видання – 4 рази на рік

Рекомендовано до друку Вченою радою ХДМУ.
Протокол № 6 від 21.06.2002

Підписано до друку 20.06.2002. Ум. друк. арк. 9,0. Ум. фарбо-відб. 9,25. Обл.-вид. арк. 12,5.
Формат 60x84 1/8. Папір офс. Друк. офс. Тираж 500 прим. Замовл. № 0827-01
Адреса редакції: Україна, 61022, Харків, просп. Леніна, 4. ХДМУ. Тел.: (0572) 40-26-00
e-mail advin@ic.kharkov.ua

Надруковано у ВПЦ «Контраст»
Україна, 61166, Харків, просп. Леніна, 40, к. 231. Тел.: (0572) 19-76-51
Свідоцтво ВПЦ «Контраст» Дк № 178 від 15.09.2000

А.Я. Циганенко
ро
ци
Н.А. Козицька
ны
О.Н. Лупир
по
М.С. Масловський
эф
А.Г. Виноградський
ме
ци
А.И. Бойко
и ф
пр
С.Н. Корж
че
Ю.С. Паращук
ва
И.К. Латогуз
ко
уб
А.И. Дуденко
Пе
В.Й. Цевинський
ди
В.Н. Пилипенко
се
М.М. Білоус
до
Д.В. Грищенко
С.В. Корж
А.Б. Масловський
че
В.В. Нічипоренко
Сл
ст
В.А. Бобін
мь
ан
А.Е. Лупир
И.Ф. Козицька
ге
па

Зміст

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

- А.Я. Цыганенко.** Фосфолипидный состав клеточных мембран и активность системы микросомального окисления у экспериментальных животных с иммуносупрессией, индуцированной синтетическими детергентами 5
- Н.А. Клименко, Г.Ф. Козырева.** Механизмы регулирующего влияния лейкоцитов на тучные клетки при воспалении. III. Роль эйкозаноидов 11
- О.Н. Лазаренко, Т.А. Алексеева, О.В. Шекера, И.А. Скиба.** Морфология аорты кроликов после установки стентов с полимерными покрытиями 19
- М.С. Мехтиханов, Ю.М. Краснопольский, В.Б. Давиденко.** Экспериментальное изучение эффективности и токсичности липосомальных форм антибиотиков 22
- А.Г. Видавская, В.И. Кресюн, И.И. Сейфулина, С.В. Щербаков.** Фармакокинетические параметры одночастевых моделей нового биологически активного вещества — координационного соединения ОЭДФ с германием и никотиномидом 25
- А.И. Березнякова, Т.Ю. Глазкова, М.Е. Березнякова, Е.П. Бездетко, С.И. Крыжняя.** Поиск и фармакологическое изучение производных этан-(этилен)-дикарбоновых кислот, проявляющих диуретическое действие 30
- С.Н. Калашникова.** Возрастные изменения структурной организации щитовидной железы человека 32
- Ю.С. Паращук, Ю.Е. Шкарбут.** Основные принципы организации биомедицинских исследований с использованием лабораторных животных 36

ТЕРАПІЯ

- И.К. Латогуз, О.Д. Кучеренко, В.Н. Погорелов, Н.Д. Телегина, В.В. Брек, Н.Н. Котовицкова.** Особенности клинических и кардиогемодинамических эффектов ацебутолола у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 40
- А.И. Дядык, А.Э. Багрий, И.А. Лебедь, Л.С. Холопов, О.В. Самойлова, В.О. Гайдуков.** Патопфизиология хронической аортальной недостаточности 43
- В.Й. Целуйко, А.В. Ягенський, Л.М. Кремень.** Поширеність і клініко-гемодинамічні предиктори миготливої аритмії у хворих з дилатаційною кардіоміопатією 48
- В.Н. Погорелов, В.И. Жуков.** Формирование аритмий у больных с хроническим легочным сердцем и их лечение 52
- М.М. Беркелиева.** Нейрогуморальные проявления структурных нарушений левого желудочка сердца при гипертонической болезни в аридной зоне 55
- Д.В. Гришин.** Структурные нарушения аппарата митрального клапана при его пролапсе ... 58
- С.В. Краснокутский.** Безболевого ишемия миокарда у больных сахарным диабетом II типа 61
- А.Б. Макаренко.** Упрощенная лабораторная диагностика сенсбилизации у больных хроническими заболеваниями гепатобилиарной системы 64
- В.В. Никонов, Е.И. Киношенко, А.Д. Вовк, Л.Г. Чикишева, А.П. Левченко, К.Ю. Киношенко.** Случай инфекционного эндокардита у больного с имплантированным электрокардиостимулятором 68
- В.А. Бондаренко, А.Н. Демченко, В.А. Дунаев.** Андрологический статус и функция системы гипофиз-гонады у мужчин с первичным гипогонадизмом в отдаленные сроки после андрогенотерапии 72
- А.Е. Лукьяненко.** Лечение вибрационной болезни методом лазеротерапии 76
- И.Ф. Костюк, В.П. Брыкалин, Н.П. Стеблина, В.В. Бязрова.** Метаболические особенности гемодинамических нарушений у электросварщиков с профессиональной пылевой патологией 81

- Т.А. Чумаченко.** *Методологические особенности иммунологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за инфекциями, контролируруемыми иммунопрофилактикой* 84

ПЕДІАТРІЯ

- В.Г. Чернуский, О.И. Безкорвайная, И.Л. Дикий.** *Применение липосомальной формы «Эграсом» ингаляционно в комплексном лечении детей, больных бронхиальной астмой* 88

НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХОТЕРАПІЯ

- А.А. Ярошевский.** *Некоторые особенности церебральных гемодинамических нарушений у больных с миофасциальной болевой дисфункцией шейно-грудной локализации* 93
- Ю.Н. Мечетный, А.Н. Дзюба.** *Изменения показателей церебральной гемодинамики у больных дисциркуляторной энцефалопатией с парасимпатическими преобладаниями направленности вегетативной реактивности при крайне высокочастотной терапии* 96
- В.Н. Запоражан, Б.А. Насибуллин, А.И. Боженко, Р.А. Шапранов, Е.Б. Насибуллина.** *Влияние изменений геомагнитного поля на формирование особенностей развития острых нарушений мозгового кровообращения* 100
- Д.А. Кузнецов, Н.И. Сикорская.** *Сравнительный анализ параметров компьютерной томографии и компьютерной электроэнцефалографии у больных в остром периоде ишемического и геморрагического инсульта* 103
- К.О. Малишева.** *Дослідження особливостей психотерапевтичних взаємовідносин методом психосемантики* 107

ХІРУРГІЯ

- В.В. Бойко, И.А. Криворучко, Ю.В. Авдосьев, А.И. Питык, Д.Е. Волков.** *Роль методов катетерного эндоваскулярного гемостаза в диагностике и лечении острых гастродуоденальных кровотечений язвенной и опухолевой этиологии* 113
- В.А. Сипливый, Д.И. Скорый, В.Г. Книгавко.** *Расчет объемной скорости портального кровотока по данным ультразвуковой доплерографии при ламинарном и турбулентном типе гемодинамики* 116
- Махер А.А. Юсеф.** *Экспериментальное обоснование диадинамо-форетической антибактериальной терапии пиелонефритов* 119
- Ю.А. Винник, Л.П. Чибисов, В.П. Невзоров, А.Е. Котенко.** *Влияние неoadъювантной химиолучевой терапии на ультраструктурные изменения опухолевых клеток у больных раком прямой кишки* 122
- В.В. Бойко, Табири Стефен.** *Изучение ультраструктуры клеток двенадцатиперстной кишки больных с избыточной и нормальной массой тела при язвенной болезни, осложненной кровотечением* 127

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

- Ю.С. Паращук, И.В. Старкова.** *Изменения в эндокринной системе беременных при пузырном заносе* 132

ГІГІЄНА І ПРОБЛЕМИ ВИКЛАДАННЯ

- В.О. Коробчанський, А.Ю. Мартьянова.** *Діагностика донозологічних станів серед дітей і підлітків (аналітичний огляд)* 135
- И.Ф. Костюк, В.А. Капустник.** *Проблемы преподавания профессиональной патологии в медицинском вузе на современном этапе и пути его оптимизации* 140
- Професор Інна Федорівна Костюк (До дня народження)** 143

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

ФОСФОЛИПИДНЫЙ СОСТАВ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН И АКТИВНОСТЬ СИСТЕМЫ МИКРОСОМАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ С ИММУНОСУПРЕССИЕЙ, ИНДУЦИРОВАННОЙ СИНТЕТИЧЕСКИМИ ДЕТЕРГЕНТАМИ

А.Я. Цыганенко

Харьковский государственный медицинский университет

Изучены фосфолипидный состав мембран эритроцитов, лейкоцитов и гепатоцитов, а также показатели системы микросомального окисления у белых крыс с иммуносупрессией, индуцированной пероральной заправкой водными растворами поверхностно-активных веществ. Показано достоверное повышение лизоформ фосфолипидов в исследуемых мембранах, что связывали с интенсификацией процессов липопероксидации и накоплением токсических метаболитов детергентов. Установлено стимулирующее влияние поверхностно-активных веществ различных классов на микросомальную систему печени.

Ключевые слова: *фосфолипиды мембран, микросомальное окисление, поверхностно-активные вещества.*

В основе полноценного функционирования организма лежит сложноорганизованная во времени и микропространстве клеток, тканей, органов и организма в целом сопряженная деятельность физиолого-биохимических и иммунологических систем, обеспечивающих достаточное напряжение клеточного и гуморального иммунитета. Любые предпатологические и патологические состояния проявляются структурно-функциональной дезорганизацией в первую очередь метаболических систем, участвующих в формировании ответной реакции иммунной системы на изменившиеся условия внутренней и внешней среды. Считается, что ведущая роль в регуляции процессов жизнедеятельности и их изменений при экологических воздействиях принадлежит мембранным системам клеток [1, 2]. Изменения под действием токсических факторов структурных компонентов мембран, особенно фосфолипидов, белков, могут служить сигналом для функциональной перестройки клетки. Что касается фосфолипидов, то это связано, в частности, с представлением о них, как о регуляторах активности мембраносвязанных липидозависимых ферментов.

Одной из причин изменения структуры и функции биомембран при действии токсиче-

ских факторов является нарушение свободно-радикальных процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [3], приводящее к разрушению мембранных систем, модификации клеточных белков и развитию ряда патологических состояний, в том числе к нарушению структурно-метаболического гомеостаза иммунной системы.

С учетом единства структуры, функции и метаболизма организма поиск критериально значимых показателей предпатологического состояния в целом и иммунной системы в частности при действии детергентов следует проводить, исследуя прежде всего структурно-функциональное состояние клеточных мембран и механизмов регуляции жизнедеятельности органов-мишеней. Поскольку по химической структуре синтетические поверхностно-активные вещества (ПАВ) или детергенты имеют сходство с биосубстратами организма, а именно содержат гидрофильные и гидрофобные группы, можно предполагать вероятность первоочередного их влияния на липидные и белковые структуры мембран клеток всех органов и систем организма.

В связи с этим актуальным является определение структурно-функционального состояния мембран клеток органов, играющих

ведущую роль в детоксикации ксенобиотиков (в частности печени), и форменных элементов крови (эритроцитов и лейкоцитов), реализующих транспортные, защитные и интегрирующие функции.

С современных медико-биологических позиций для оценки резервных возможностей, степени устойчивости организма, в первую очередь иммунной системы, к неблагоприятному воздействию факторов окружающей и производственной среды следует изучить модифицирующее действие химических загрязнителей на систему микросомального окисления и активность мембраноструктурированных ферментов, обеспечивающих иммунный гомеостаз в условиях изменившейся среды обитания человека [4].

Главные ферментные системы, участвующие в превращении ксенобиотиков, локализованы в гепатоцитах, где в результате окислительно-восстановительных реакций и реакций конъюгации чужеродное химическое вещество модифицируется и элиминируется экскреторными системами. Последние локализованы в митохондриях, микросомах, эндоплазматической сети либо гиалоплазме. Основным функциональным компонентом микросомальной мембраны является ее ферментная окислительная система.

Нами проведено изучение влияния детергентов на две микросомальные электронно-транспортные цепи: НАДФН-связывающую систему с цитохромом P_{450} в качестве конечного звена, и НАДН-систему, связанную с цитохромом b_5 в качестве акцептора электронов. Исследовали такие параметры микросомального окисления, как дыхательная активность, содержание цитохромов P_{450} , b_5 , активность редуктаз. Наиболее полно и объективно активность системы микросомального окисления может быть оценена по скорости метаболизма, что отражает активность как начальных (НАДФН- и НАДН-редуктаз), так и терминальных (цитохромы) участков.

Для получения комплексной групповой характеристики биологической активности ПАВ изучены отдельные представители перспективных групп детергентов.

Материал и методы. Исследования проведены на белых крысах, подвергавшихся пероральной загрузке в течение 30 дней водными растворами (1/10, 1/100, 1/1000 ДЛ₅₀) ПАВ, относящихся к различным классам: оксиэтилированным алкилфенолам на основе тримеров пропилена (неонол АФ 9-4), натриевой соли карбоксиметилированного этоксилаата на основе соответствующих изонилфенолов (неонол АФС 9-6 КМ), азотсодержащим (амидалин 9 БС, пеназолин 7-9Б), фосфорсодержащим (эфасол, синтаф 10-18, полифос 124 ТМ)

и неионогенным на основе гликолей (лапроксид 303).

При изучении фосфолипидного состава мембран использовали эритроциты и лейкоциты, отмытые от плазмы раствором хлористого натрия при 3-4-кратном центрифугировании. Печень гомогенизировали в ручном гомогенизаторе. Экстракцию липидов проводили по М. Китте [5]. Липиды выпаривали в токе сухого азота. Образцы анализировали методом двумерной хроматографии [6]. Фосфолипиды определяли по неорганическому фосфору и идентифицировали по стандартным растворам фосфолипидов и качественным обнаружителям [7, 8].

Были определены фосфатидилхолин (ФХ), сфингомиелин (СМ), фосфатидилсерин (ФС), лизофосфатидилхолин (ЛФХ) и фосфатидилэтанолламин (ФЭА); дополнительно в печени — лизофосфатидилэтанолламин (ЛФЭА), фосфатидилинозитол (ФИ), фосфатидная кислота (ФК) и кардиолипин (КЛ).

Состояние микросомального окисления оценивали по дыхательной и ферментативной активности, содержанию цитохромов b_5 , P_{450} . Мембраны эндоплазматического ретикулума выделяли по методу S.A. Komoth, K.A. Narayan [9]. Содержание белка в суспензии микросом определяли по Лоури [10]. Потребление кислорода суспензией регистрировали с помощью закрытого платинового кислородного электрода Кларка на полярографе ПА-3 (ВНР). НАДФН-цитохром-С-редуктазную и НАДН-цитохром-С-редуктазную активность регистрировали на двулучевом спектрофотометре «Spectrum M40» (ГДР) при длине волны 550 нм по методу [11]. Измерение цитохромов b_5 и P_{450} проводили в суспензии микросом по методу [12], основываясь в случае цитохрома b_5 на определении разницы в поглощении окисленной и восстановленной форм гемопротейда, цитохрома P_{450} — величины поглощения комплекса восстановленного цитохрома P_{450} с окисью углерода. Содержание цитохромов определяли с помощью спектрофотометра «Spectrum M40». Для определения скорости реакции окислительного деметилирования суспензию микросом вносили в среду инкубации, инициируя реакцию внесением НАДФН. Терминировали реакцию ТХУ кислотой; пробы обрабатывали щелочью, осаждали белок центрифугированием и определяли p-нитрофенол при длине волны 436 нм на спектрофотометре СФ-46.

Результаты и их обсуждение. Неонолы АФ 9-4 и АФС 9-6 КМ повышали в эритроцитах экспериментальных крыс процентное содержание ЛФХ, а также достоверно снижали содержание ФС. Под воздействием фосфорсодержащих ПАВ также отмечалось достовер-

ное повышение содержания ЛФХ и достоверное повышение содержания ФС. Азотсодержащие ПАВ были более активными по влиянию на фосфолипидный состав эритроцитов и лейкоцитов. Так, амидалин с высокой степенью достоверности снижал в эритроцитах процентное содержание ФЭА и повышал содержание ФХ. Под его воздействием увеличивалось содержание ЛФХ (табл. 1). Вместе с тем следует отметить, что содержание ФХ в эритроцитах экспериментальных крыс не изменялось по сравнению с таковым в контрольной группе. Менее значимыми, хотя и достоверными были нарушения со стороны ФС. В лейкоцитах наблюдали снижение ФЭА, ФС и повышение ФХ, СМ и ЛФХ.

ПОЛ и накопление биологически активных токсических продуктов мембраноповреждающего действия.

Близкие по характеру изменения фосфолипидного состава мембран регистрировали и в печени (табл. 2). Все соединения-детергенты не влияли на содержание ФС и статистически достоверно повышали процентное содержание ЛФХ. Азот- и фосфорсодержащие детергенты, а также ПАВ на основе оксиэтилированных алкилфенолов, изононилфенолов и гликолей оказали в значительной мере сходное однотипное влияние на фракции фосфолипидов лейкоцитов, гепатоцитов и эритроцитов.

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют, что все группы изучаемых

Таблица 1. Влияние ПАВ (доза 1/100 ДЛ₅₀) на фосфолипидный состав эритроцитов и лейкоцитов белых крыс ($M \pm m$)

Вещество	Фракции фосфолипидов, % от суммы				
	ФЭА	ФХ	СМ	ФС	ЛФХ
<i>Эритроциты</i>					
Контроль	22,5±1,5	48,5±1,9	12,8±0,9	11,2±0,9	3,8±0,9
Синтаф 10-18	21,0±1,4	46,2±1,8	17,2±1,3*	8,3±2,6*	6,9±0,7*
Полифос 124 ТМ	22,6±1,7	47,3±2,6	16,6±1,4*	9,4±1,3	7,4±0,5*
Амидалин 9 БС	16,6±1,5*	48,5±3,6	16,8±2,1*	12,2±3,0	6,8±1,2*
Неонол АФ 9-4	20,1±1,6	45,3±1,7	18,4±1,5*	9,4±0,4	6,5±0,4*
Неонол АФС 9-6 КМ	18,3±0,6*	47,4±2,6	16,2±1,4*	9,7±0,36	7,0±0,35*
Пеназолин 7-9 Б	19,6±1,3	46,3±1,8	18,0±0,8*	8,9±0,44*	5,6±0,20*
Лапроксид 303	21,4±1,8	49,4±2,7	17,8±0,9*	8,6±0,32*	5,8±0,30*
<i>Лейкоциты</i>					
Контроль	24,5±0,8	45,2±1,2	13,6±0,7	12,5±0,65	4,2±0,6
Синтаф 10-18	17,5±0,64*	49,6±1,4*	16,6±0,064*	9,4±0,37*	7,1±0,31*
Полифос 124 ТМ	18,3±0,52*	48,7±1,1*	15,9±0,43*	10,3±0,41*	6,8±0,52*
Амидалин 9 БС	19,6±0,68*	49,7±1,3*	16,1±0,36*	8,9±0,76*	7,3±0,63*
Неонол АФ 9-4	20,2±0,45	51,4±0,9	17,4±0,58	8,1±0,65*	7,2±0,45*
Неонол АФС 9-6 КМ	21,5±0,60*	50,8±1,2*	16,5±0,35*	9,2±0,58*	6,9±0,74*
Пеназолин 7-9 Б	19,2±0,73*	52,3±1,7*	17,8±0,53*	8,4±0,70*	5,9±0,46*
Лапроксид 303	18,4±0,56*	48,4±1,5*	16,9±0,42*	9,0±0,85*	6,4±0,38*

* $p < 0,05$; различия с контролем статистически достоверны.

Детергенты оказывали однонаправленное влияние на структуру мембран клеточных элементов крови, хотя изменения со стороны лейкоцитов были более существенными. Они касались и фракции ФЭА, уровень которой был существенно снижен. Однако общим в динамике изменений фракций фосфолипидов является то, что все детергенты повышали процентное содержание лизоформ, а это указывает на ускорение свободнорадикального

ПАВ оказывают однонаправленное действие на липидную фракцию мембран эритроцитов, лейкоцитов и гепатоцитов, изменяя соотношение фракций фосфолипидов, что приводит к качественным и количественным изменениям активности метаболических процессов в структурно-функциональных единицах клетки и дезинтеграции мембранных структур, связанных с рецепторным аппаратом и маркерными ферментами системы.

Таблица 2. Влияние детергентов (доза 1/100 ДЛ₅₀) на фосфолипидный состав

Вещество	Фракции фосфолипидов,		
	ФЭА	ФХ	СМ
Контроль	23,3±2,1	39,3±3,1	16,0±0,9
Полифос 124 ТМ	15,2±1,7*	61,6±2,5*	11,2±1,8*
Амидалин 9 БС	24,1±0,9	43,0±1,7	12,9±2,4*
Неонол АФС 9-6 КМ	20,3±2,4	44,0±3,2	11,3±1,8*
Пеназолин 7-9 Б	22,5±1,8	38,2±3,1	12,4±1,3*
Лапроксид 303	24,4±1,3	39,7±1,6	12,8±1,1*

* $p < 0,05$; различия с контролем статистически достоверны.

Прямим подтверждением нарушения структурно-метаболической организации мембран эритроцитов, лейкоцитов и гепатоцитов являлось накопление лизоформ фосфолипидов и усиление свободнорадикального ПОЛ. Более высокую биологическую активность проявляли фосфор- и азотсодержащие ПАВ. Исследования показывают, что мембранная патология является ведущей в патогенезе многих приобретенных заболеваний, в том числе и иммунной системы, хотя существует большая группа ксенобиотиков, влияние которых на структурный метаболизм органов, систем и функций организма является специфичным.

Изучение влияния неонолов, азот-, фосфорсодержащих ПАВ на О-деметилазную активность микросом печени крыс показало, что оно является стимулирующим (табл. 3).

В большей мере усиление деметилирования наблюдалось под влиянием амидалина 9 БС. Как и при исследовании других показателей, отмечалась дозовая зависимость активации процессов деметилирования. Все испытуемые детергенты повышали цитохром С-редуктазную активность, оказывая тем са-

мым воздействие на две электронно-транспортные микросомальные цепи.

Скорость эндогенного дыхания, окисления НАДФН, НАДН в присутствии ЭДТА, ПОЛ повышалась у групп животных, затравленных амидалином 9 БС, эфасолом, пеназолином 7-9 Б, неонолом АФ 9-12, неонолом АФС 9-6 КМ, лапроксидом 303 как в дозе 1/100, так и 1/1000 ДЛ₅₀ (табл. 4).

Изучаемые ПАВ стимулировали активацию процессов деметилирования в монооксигеназной системе микросом печени, повышали функциональность двух метаболических электронно-транспортных цепей, что подтверждает предположение об избыточной продукции активных форм кислорода под влиянием детергентов.

Результаты экспериментов показали, что испытуемые соединения не оказывали воздействия на содержание цитохрома b₅, однако приводили к увеличению концентрации цитохрома P₄₅₀ (табл. 5).

Таким образом, результаты экспериментов свидетельствуют, что азот-, фосфорсодержащие ПАВ и детергенты на основе оксиэтилированных алкилфенолов, изонилфенолов

Таблица 3. Влияние детергентов (доза 1/100 ДЛ₅₀) на О-деметилазную, НАДН- и НАДФН-цитохром-С-редуктазную активность микросом печени белых крыс

Вещество	О-деметилаза (нмоль р-нитрофенола/мин/мг белка)	НАДФН-цитохром С-редуктаза, нмоль цитохром С/мин/мг белка	НАДН-цитохром С-редуктаза, нмоль цитохром С/мин/мг белка
Контроль	6,69±0,64	202,0±24,3	955,1±99,2
Амидалин 9 БС	15,20±1,90*	270,0±33,0*	1354,5±102,1*
Пеназолин 7-9 Б	14,32±1,17*	280,0±24,0*	1390,2±77,0*
Неонол АФ 9-12	13,56±1,82*	269,3±11,4*	1365,0±103,2*
Неонол АФС 9-6 КМ	13,84±1,70*	273,8±19,2*	1415,3±106,8*
Эфасол	10,97±1,38*	282,5±30,4*	1597,0±151,6*
Лапроксид	9,62±0,90*	280,7±18,3*	1214,2±11,2

* $p < 0,05$; различия с контролем статистически достоверны.

гепатоцитов печени белых крыс ($M \pm m$)

М	% от суммы				
	ФС	ЛФЭА	ЛФХ	ФИ	КЛ
$\pm 0,9$	$9,0 \pm 1,2$	$1,3 \pm 0,6$	$1,0 \pm 0,4$	$7,7 \pm 0,9$	$0,5 \pm 0,1$
$\pm 1,8^*$	$8,9 \pm 0,7$	$4,0 \pm 0,5^*$	$4,8 \pm 0,8^*$	$3,6 \pm 0,35^*$	$0,7 \pm 0,15$
$\pm 2,4^*$	$8,8 \pm 1,3$	$4,9 \pm 0,5^*$	$5,7 \pm 0,3^*$	$4,2 \pm 0,7^*$	$0,8 \pm 0,2$
$\pm 1,8^*$	$10,0 \pm 0,8$	$4,6 \pm 0,6^*$	$6,3 \pm 0,4^*$	$4,1 \pm 0,8^*$	$0,9 \pm 0,3$
$\pm 1,3^*$	$12,7 \pm 1,8$	$7,0 \pm 0,8^*$	$4,8 \pm 0,7^*$	$3,9 \pm 0,4^*$	$0,6 \pm 0,2$
$\pm 1,1^*$	$10,3 \pm 1,4$	$6,2 \pm 0,7^*$	$6,5 \pm 0,9^*$	$4,1 \pm 0,5^*$	$0,7 \pm 0,2$

Таблица 4. Потребление кислорода микросомами печени крыс при воздействии ПАВ (доза $1/100$ ДЛ₅₀), ($M \pm m$) нмоль O_2 /мин·мг белка

Вещество	Скорость эндогенного дыхания	Скорость окисления НАДФН	Скорость окисления НАДФН в присутствии ЭДТА	Скорость ПОЛ
Контроль	$1,40 \pm 0,35$	$3,32 \pm 0,41$	$2,91 \pm 0,52$	$0,42 \pm 0,11$
Амидалин 9 БС	$3,05 \pm 1,11$	$5,02 \pm 1,22$	$4,95 \pm 0,37$	$1,10 \pm 0,06$
Пеназолин 7-9 Б	$2,84 \pm 0,33$	$8,90 \pm 1,24$	$6,06 \pm 0,42$	$2,91 \pm 0,60$
Неонол АФ 9-12	$2,73 \pm 0,40$	$7,16 \pm 1,12$	$5,42 \pm 0,66$	$1,87 \pm 0,35$
Неонол АФС 9-6 КМ	$2,65 \pm 0,23$	$6,48 \pm 1,17$	$4,53 \pm 1,22$	$2,14 \pm 0,59$
Эфасол	$2,42 \pm 0,03$	$5,62 \pm 0,35$	$4,36 \pm 0,17$	$1,68 \pm 0,15$
Лапроксид 303	$2,52 \pm 0,04$	$5,01 \pm 0,38$	$4,28 \pm 0,42$	$2,54 \pm 0,12$

* $p < 0,05$.Таблица 5. Влияние детергентов (доза $1/100$ ДЛ₅₀) на содержание микросомальных цитохромов, ($M \pm m$) нмоль/мг белка

Вещество	Концентрация цитохромов	
	b_5	P_{450}
Контроль	$0,620 \pm 0,104$	$0,952 \pm 0,212$
Амидалин 9 БС	$0,554 \pm 0,106$	$1,448 \pm 0,213^*$
Пеназолин 7-9 Б	$0,630 \pm 0,114$	$1,536 \pm 0,114^*$
Неонол АФ 9-12	$0,582 \pm 0,120$	$1,473 \pm 0,112^*$
Неонол АФС 9-6 КМ	$0,614 \pm 0,108$	$1,560 \pm 0,116^*$
Эфасол	$0,543 \pm 0,106$	$1,478 \pm 0,111^*$
Полифос	$0,635 \pm 0,113$	$1,536 \pm 0,114^*$

* $p < 0,05$; различия с контролем статистически достоверны.

и гликолей в дозе $1/100$ ДЛ₅₀ увеличивают все исследованные параметры микросомального окисления, за исключением содержания цитохрома b_5 . Это позволяет утверждать, что в комплексе обнаруженных изменений имеет место усиление процессов детоксикации ксенобиотиков и свободнорадикального перекис-

ного окисления липидов под влиянием детергентов. Учитывая политропный характер действия, следует полагать, что ПАВ оказывают сходное действие и на иммунокомпетентные органы — тимус, селезенку, лимфатические узлы, что и приводит к иммуносупрессии, отмечаемой у экспериментальных животных.

Список литературы

1. Губский Ю.И. Перекисное окисление мембранных липидов и его регуляция при химическом поражении печени. Коррекция химического поражения печени. К.: Здоров'я, 1989: 93–113.
2. Пирузян Л.А. Действие физиологически активных соединений на биологические мембраны. М.: Наука, 1974. 386 с.
3. Владимиров Ю.А. Чем болеют и от чего умирают клетки. Наука в СССР 1989; 2: 76–81.
4. Сидоренко Г.И. Методические и теоретические аспекты гигиены окружающей среды. Гигиена окружающей среды в СССР. М.: Медицина, 1989: 5–14.
5. Kumme M. Техника липидологии. М.: Мир, 1975. 322 с.
6. Vashovaky V.E., Terekkive T.A. URTIC of phospholipids mixtures containing phosphatidyl glycerol. J. High. Res. Chromatog. 1979; 2, 11: 671–672.
7. Brockhuse R.M. Phospholipide structure of erythrocytes and hepatocytes. Clin. Biochem. 1974; 14, 3: 157–158.
8. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография. М.: Мир, 1981. Т. 1. 616 с.; Т. 2. 527 с.
9. Komoth S.A., Narayan K.A. Interaction of Ca^{2+} with endoplasmic reticulum of rat liver a standardized procedure for the isolation of rat liver microsoms. Analyt. Biochem. 1972; 48, 1: 53–61.
10. Ernster L., Siekevitz Ph., Palode G.E. Enzyme-structure relationship in endoplasmic reticulum of rat liver. A morphological and biochemical study. J. Molek. Biol. 1962; 15, 3: 541–562.
11. Omura T., Sato R. The carbon monoxidebinding pigment of liver microsoms. Biol. Chem. 1964; 239, 7: 2379–2385.

ФОСФОЛІПІДНИЙ СКЛАД КЛІТИННИХ МЕМБРАН І АКТИВНІСТЬ СИСТЕМИ МІКРОСОМАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН З ІМУНОСУПРЕСІЄЮ, ІНДУКОВАНОЮ СИНТЕТИЧНИМИ ДЕТЕРГЕНТАМИ

А.Я. Циганенко

Вивчено фосфоліпідний склад мембран еритроцитів, лейкоцитів і гепатоцитів, а також показники системи мікросомального окиснення у білих щурів з імуносупресією, індукованою пероральним введенням водних розчинів поверхнево-активних речовин. Показано достовірне підвищення лізоформ фосфоліпідів у досліджуваних мембранах, що пов'язували з інтенсифікацією процесів ліпопероксидації й накопиченням токсичних метаболітів детергентів. Установлено стимулюючий вплив поверхнево-активних речовин різних класів на мікросомальну систему печінки.

Ключові слова: фосфоліпіди мембран, мікросомальне окиснення, поверхнево-активні речовини.

PHOSPHOLIPIDS COMPOSITION OF CELL MEMBRANES AND MICROSOMAL OXIDATION SYSTEM ACTIVITY IN EXPERIMENTAL ANIMALS WITH IMMUNOSUPPRESSION INDUCED BY SYNTHETIC SURFACE-ACTIVE SUBSTANCES

A. Ya. Tsyganenko

The phospholipids composition of erythrocyte, leucocyte and hepatocyte membranes and the indices of microsomal oxidation system in white rats with immunosuppression induced by detergents per os toxification were investigated. The reliable increase of lysophospholipids content in membranes was determined that explained by intensification of lipidperoxidation and toxic metabolites of detergents accumulation. The stimulatory effects of surface-active substances to hepatic microsomal system activity was showed.

Key words: membrane phospholipids, microsomal oxidation, surface-active substances.

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ НА ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ.

III. РОЛЬ ЭЙКОЗАНОИДОВ

Н.А. Клименко, Г.Ф. Козырева

Харьковский государственный медицинский университет

На модели карагиненового острого асептического перитонита у крыс с использованием индометацина и кверцетина показано, что циклооксигеназные и липоксигеназные эйкозаноиды играют важную роль в механизмах регуляции тучных клеток (ТК) лейкоцитами при воспалении, ограничивая дегрануляцию ТК, то есть выступая как факторы контроля реакции ТК. Липоксигеназные производные оказывают более выраженное действие на ТК, чем циклооксигеназные.

Ключевые слова: воспаление, лейкоциты, эйкозаноиды, тучные клетки.

В предыдущих исследованиях нами показана роль лизосомальных протеиназ и активных форм кислорода в механизмах регуляции тучных клеток (ТК) лейкоцитами при воспалении [1, 2]. С целью дальнейшего выяснения механизмов регуляции ТК лейкоцитами при воспалении изучена роль циклооксигеназных и липоксигеназных метаболитов арахидоновой кислоты (эйкозаноидов), основным источником которых в очаге воспаления являются активированные лейкоциты, особенно моноциты-макрофаги, и которым придается важное значение как хемотаксическим медиаторам и, следовательно, вазоактивным модуляторам воспаления [3, 4].

Материал и методы. Опыты поставлены на 198 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Моделью воспаления служил острый асептический перитонит, вызванный внутрибрюшинным введением 5 мг λ -карагинена («Sigma», США) в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [5]. В разные сроки воспаления животных забивали декапитацией. Исследовали морфофункциональное состояние ТК перитонеальной жидкости и брыжейки тонкого кишечника — по количеству ТК в брюшной полости и степени их дегрануляции, содержанию свободного и клеточного гистамина в перитонеальном смыве и брыжейке, общего гистамина в крови. ТК подсчитывали и исследовали морфологически в камере Горяева при окрашивании нейтральным красным [6, 7]. Гистамин определяли флюорометрическим методом [8] на спектрофлюорометре «Hitachi» (Япония). Перитонеальный смыв получали промыванием брюшной полости 5 мл раствора Тироде, содержащего 5 ЕД гепарина в 1 мл. Содержание свободного и клеточного гистамина в перитонеальном смыве определяли путем анализа надосадочной жидкости и клеточного

осадка после центрифугирования смыва при 48 с^{-1} и $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 10 мин. Свободный гистамин из брыжейки экстрагировали инкубацией навесок ткани в растворе Тироде при $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 24 ч, клеточный — кипячением тех же навесок ткани в новой порции раствора Тироде в течение 10 мин [9].

Ингибитором циклооксигеназы служил индометацин, который вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг за 1 ч до вызывания воспаления и затем ежедневно один раз в сутки на протяжении эксперимента (10 сут); в качестве растворителя использовали твин-80 [10]. Ингибитор липоксигеназы кверцетин вводили аналогично в дозе 100 мг/кг [11, 12].

Результаты и их обсуждение. Количество ТК в брюшной полости при воспалении на фоне действия индометацина было меньше исходного во все сроки исследования (до 10-х суток) и меньше такового при естественном развитии перитонита через 3 ч, 1–10 сут. Этому соответствовала разница в интенсивности дегрануляции ТК: в то время как в первом случае во все сроки значительно преобладали ТК III степени дегрануляции, то во втором — II степени (рис. 1).

Содержание свободного гистамина в брюшной полости при воспалении на фоне действия индометацина было увеличено через 12 ч и 1 сут, но было достоверно меньше, чем при обычном течении воспаления, через 6, 12 ч и 3 сут. Содержание клеточного гистамина было снижено во все сроки исследования и было меньше, чем при естественном развитии воспаления, через 1, 2 и 3 сут (рис. 2). Следует заметить, что концентрация свободного гистамина в очаге воспаления отражает уровень не только его высвобождения, но и утилизации [9, 13–15]. В брыжейке содержание свободного гистамина было увеличено через 6, 12 ч, 3, 5 и 10 сут

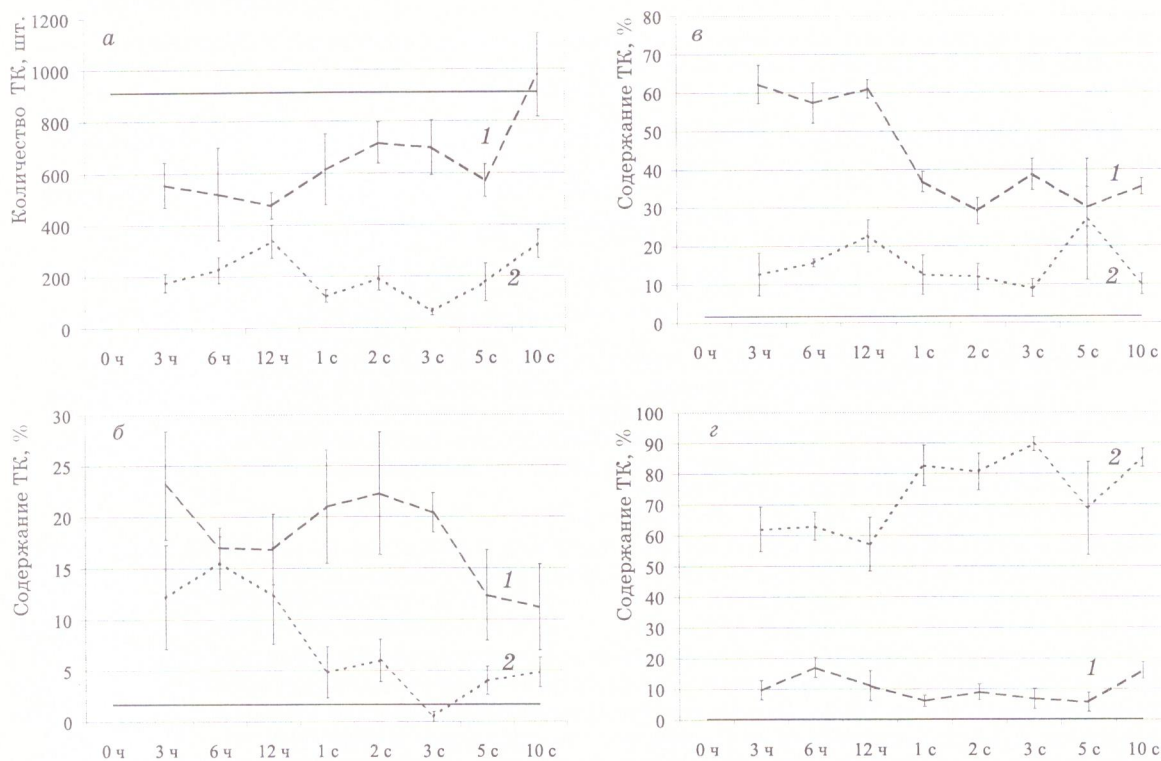


Рис. 1. Количество тучных клеток (на брюшную полость; а) и содержание дегранулированных тучных клеток I (б), II (в) и III (г) степени в брюшной полости крыс в динамике карагиненового острого асептического перитонита при естественном его развитии (1) и на фоне действия индометацина (2). Здесь и на рис. 2–6 сплошная линия — интактный контроль

и по сравнению с таковым при обычном течении воспаления было меньше через 3, 6 ч, 1, 3 и 10 сут и больше — на 5-е сутки. Содержание клеточного гистамина было сниженным практически во все сроки исследования и было меньше, чем при естественном развитии воспаления, через 3 ч, 1 и 10 сут и больше — через 12 ч.

Содержание общего гистамина в крови было увеличено во все сроки, но было меньше, чем при обычном течении воспаления, через 6, 12 ч, 1 и 2 сут (рис. 2).

При воспалении на фоне действия кварцетина количество ТК в брюшной полости было снижено во все сроки по сравнению как с исходным, так и с таковым при естественном развитии процесса. При этом уже к 3-му часу ТК были представлены практически только клетками III степени дегрануляции. Второй пик дегрануляции ТК отмечался на 3-и сутки (рис. 3).

Содержание свободного гистамина в брюшной полости было снижено через 6, 12 ч, 10 сут и увеличено через 5 сут. Оно было меньше, чем при обычном течении воспаления, через 6, 12 ч и 3 сут. Содержание клеточного гистамина было уменьшено во все сроки; при этом на

2-е и 3-и сутки оно было меньше, чем при естественном развитии воспаления (рис. 4). В брыжейке содержание свободного гистамина было увеличено через 3 ч, 1 и 5 сут и было меньше, чем при обычном течении воспаления, через 6, 12 ч, 1 и 10 сут. Содержание клеточного гистамина было снижено во все сроки; по сравнению с таковым при естественном развитии воспаления оно было меньше через 6 ч, 5 и 10 сут.

Содержание общего гистамина в крови было увеличено с 12-го часа до 10-х суток; оно было меньше, чем при обычном течении воспаления, через 6, 12 ч, 1 и 10 сут и больше — на 5-е сутки (рис. 4).

Таким образом, при воспалении на фоне действия как индометацина, так и кварцетина наблюдается более выраженная реакция ТК, чем при естественном развитии процесса. Отмечаются более значимая дегрануляция клеток и снижение их количества, более раннее высвобождение гистамина.

Полученные результаты свидетельствуют о важной роли циклооксигеназных и липоксигеназных эйкозаноидов в механизмах регуляции ТК лейкоцитами при воспалении. В естественных условиях воспаления они ограничивают активацию ТК.

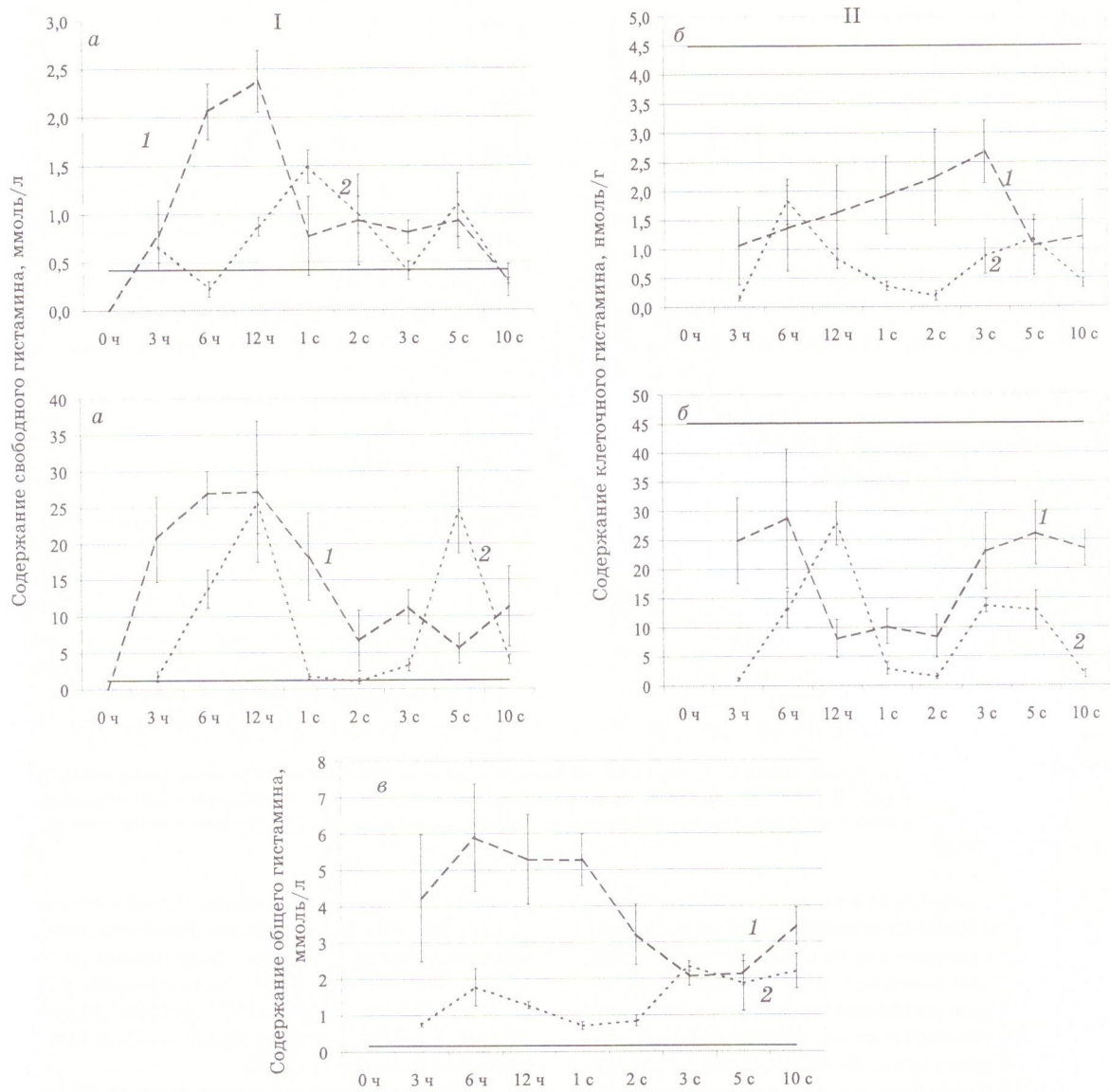


Рис. 2. Содержание свободного (I) и клеточного (II) гистамина в перитонеальном смыве (а) и брыжейке (б) и общего гистамина в крови (в) в динамике карагиненового острого асептического перитонита при естественном его развитии (1) и на фоне действия индометацина (2)

Очевидно, что липоксигеназные производные оказывают более выраженное действие на ТК, чем циклооксигеназные. Так, к 3-му часу при воспалении на фоне действия индометацина количество ТК снижается в 5,18 раза, ТК III степени дегрануляции составляют 62 %; при воспалении на фоне введения кверцетина число ТК уменьшается в 15,75 раза, ТК III степени дегрануляции составляют 96 %. Соответственно высвобождение и реализация свободного гистамина во втором случае осуществляются раньше. Заметное восстановление количества ТК (на 1/3 от исходного) в первом случае наблюдается к 12-му часу, во втором — к 2-м суткам. Однако к 10-м суткам оно со-

ставляет соответственно 1/3 и 1/2 от исходного (см. рис. 1 и 3).

Вместе с тем, с учетом возможности взаимопереключения циклооксигеназного и липоксигеназного путей метаболизма арахидоновой кислоты при блокаде одного из них и того, что липоксигеназные производные являются более мощными хемоаттрактантами, чем циклооксигеназные [3], изменения в реакции ТК при введении индометацина, очевидно, можно объяснить усиленным образованием липоксигеназных продуктов. В связи с этим целесообразно было исследовать реакцию ТК при одновременном угнетении обоих ферментов.

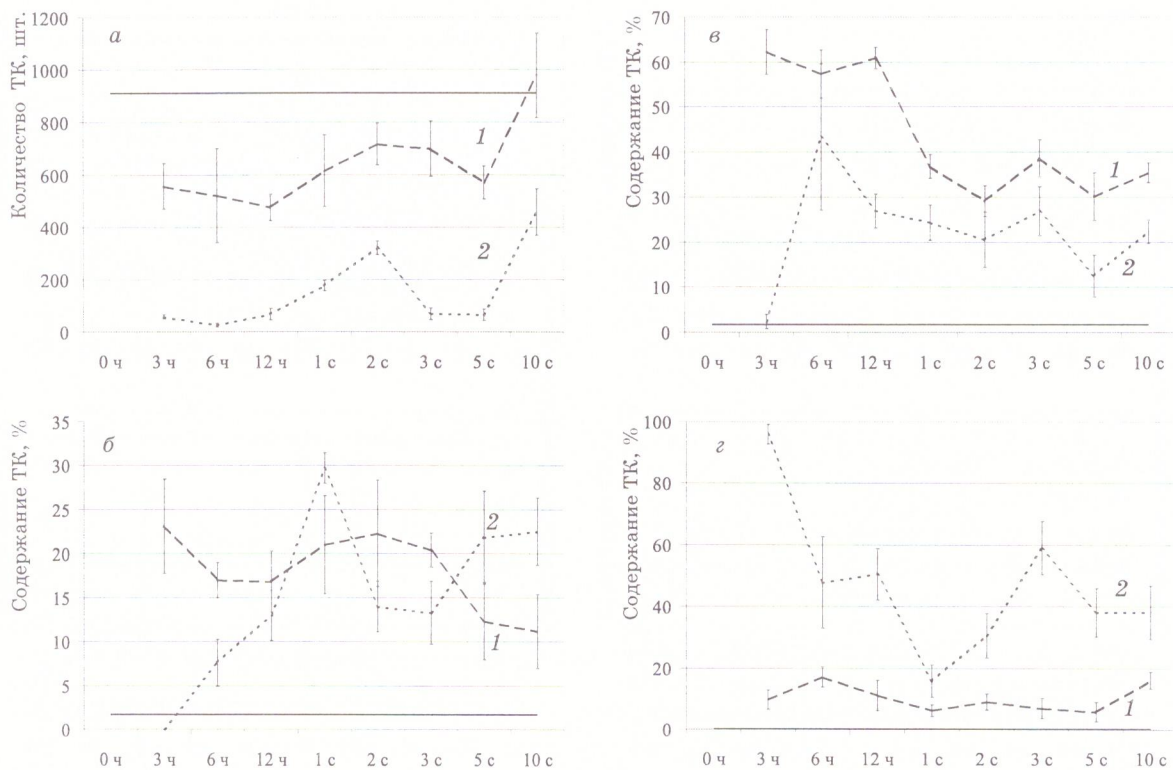


Рис. 3. Количество тучных клеток (на брюшную полость; а) и содержание дегранулированных тучных клеток I (б), II (в) и III (г) степени в брюшной полости крыс в динамике карагиненового острого асептического перитонита при естественном его развитии (1) и на фоне действия кверцетина (2)

Установлено, что количество ТК при воспалении на фоне сочетанного действия индометацина и кверцетина снижено по сравнению с исходным во все сроки исследования и меньше, чем при естественном развитии процесса, также практически во все сроки, за исключением 10-х суток (рис. 5). К 3-му часу число ТК было в 3,96 раза больше, чем при изолированном введении кверцетина, и в 1,3 раза — чем при использовании индометацина. При этом в первом случае преобладали ТК I степени дегрануляции (48,83 %), в то время как в двух других — III (соответственно 96 и 62 %). Минимальное количество ТК было отмечено к 6-му часу, как и при действии кверцетина (соответственно в 65 и 36,14 раза меньше исходного); при использовании индометацина к этому времени отмечалось некоторое восстановление числа ТК.

Заметное восстановление количества ТК при воспалении на фоне сочетанного применения индометацина и кверцетина наблюдалось на 1-е сутки (на 1/4 от исходного), в то время как при изолированном их использовании — на 12-й час и 2-е сутки (на 1/3 в обоих случаях). Второй пик снижения количества ТК во всех сериях отмечался на 3-и сутки (пример-

но до 1/7 от исходного во всех трех случаях). К 10-м суткам наблюдалось заметное восстановление числа ТК — соответственно до 2/3, 1/3 и 1/2 от исходного. К этому времени в первом случае преобладали ТК I степени дегрануляции (27,67 %), в остальных — III (соответственно 85,17 и 38,17 %).

Содержание свободного гистамина в брюшной полости при воспалении на фоне совместного действия индометацина и кверцетина было снижено по сравнению с исходным на 12-й час и 10-е сутки и было меньше, чем при естественном развитии процесса, через 6, 12 ч и 3 сут. Содержание клеточного гистамина было уменьшено во все сроки; через 3 сут оно было достоверно меньше, чем при обычном течении воспаления (рис. 6). В брыжейке содержание свободного гистамина было увеличено через 3, 6 ч и 3 сут и было меньше, чем при естественном развитии воспаления, через 3, 6, 12 ч, 1 и 10 сут. Содержание клеточного гистамина было снижено во все сроки; при этом через 3, 6 ч, 1, 5 и 10 сут оно было меньше, чем при обычном течении воспаления.

Содержание общего гистамина в крови было увеличено с 12-го часа по 10-е сутки; почти во все сроки оно было меньше, чем при ес-

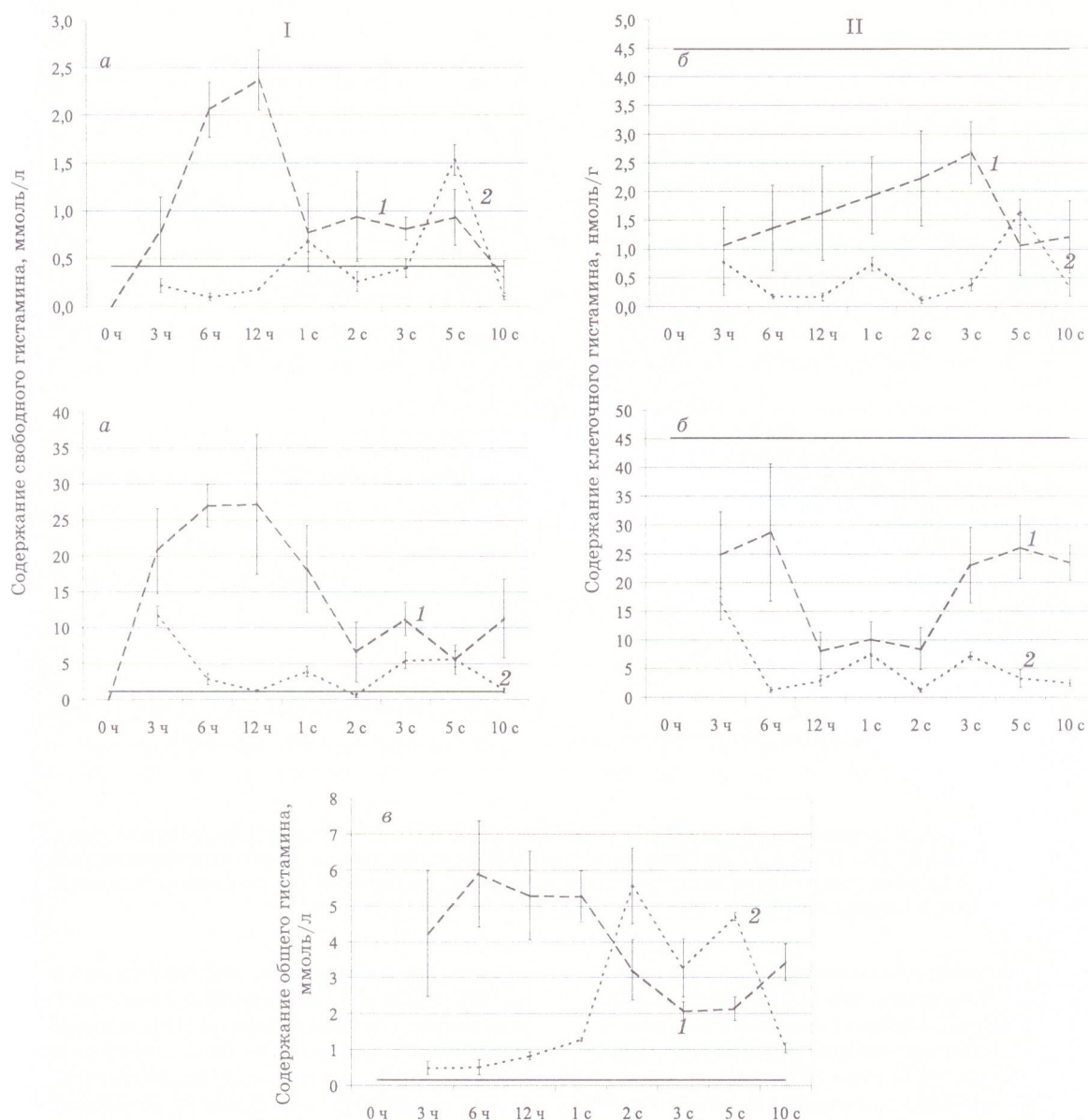


Рис. 4. Содержание свободного (I) и клеточного (II) гистамина в перитонеальном смыве (а) и брыжейке (б) и общего гистамина в крови (в) в динамике карагиненового острого асептического перитонита при естественном его развитии (1) и на фоне действия кверцетина (2)

тественном развитии воспаления, за исключением 5-х суток, когда было больше (рис. 6).

В целом высвобождение и динамика гистамина при воспалении на фоне комбинированного действия индометацина и кверцетина больше соответствовали наблюдаемым при изолированном применении кверцетина, чем индометацина.

Таким образом, сочетанное действие индометацина и кверцетина еще больше сказывалось на реакции ТК при воспалении, чем раздельное их влияние. В ранние сроки воспали-

ния (3 ч) реакция ТК была выражена меньше, в более поздние — больше, однако к 10-м суткам восстановление ТК было заметнее. Результаты показывают, что при естественном развитии воспаления в совокупности эйкозаноиды в ранние сроки ограничивают дегрануляцию ТК меньше, а в более поздние — больше, чем циклооксигеназные и липоксигеназные продукты в отдельности.

Эйкозаноиды, по-видимому, прежде всего воздействуют на ТК путем связывания со специфическими рецепторами и изменения

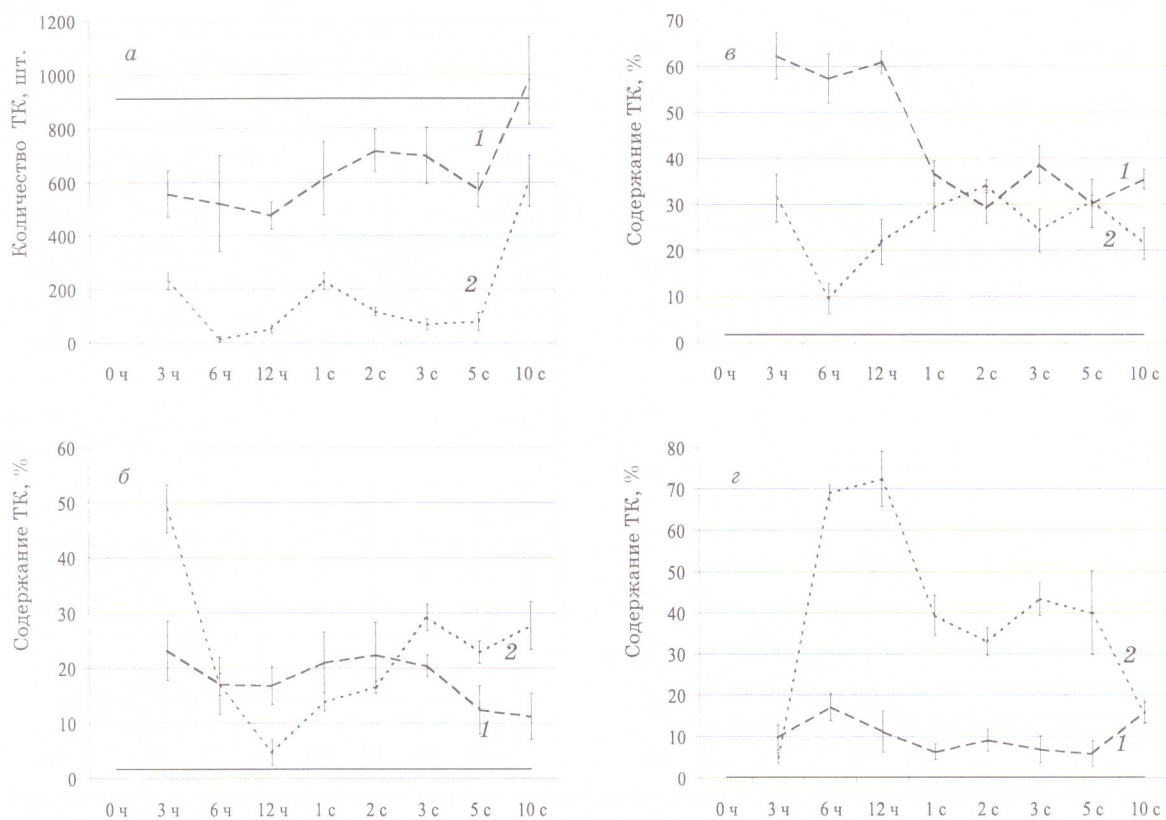


Рис. 5. Количество тучных клеток (на брюшную полость; а) и содержание дегранулированных тучных клеток I (б), II (в) и III (з) степени в брюшной полости крыс в динамике карагиненового острого асептического перитонита при естественном его развитии (1) и на фоне действия индометацина и кверцетина (2)

концентраций циклических нуклеотидов в клетках. Известно, что ПГЕ₂, являющийся преобладающим простагландином в очаге воспаления, угнетает высвобождение гистамина и серотонина ТК *in vitro* [3].

Действие эйкозаноидов может быть также опосредованным изменениями концентраций других медиаторов, с которыми они взаимосвязаны, таких как активные формы кислорода, окись азота, кинины, производные комплемента [3, 16]. Ранее нами показано, что эйкозаноиды как хемотаксические медиаторы имеют существенное значение в механизмах саморегуляции лейкоцитарной инфильтрации очага воспаления, усиливая аккумуляцию и дегрануляцию лейкоцитов [17]. Вместе с тем, повышенный приток лейкоцитов в очаг под влиянием эйкозаноидов, по-видимому, не играет важной роли в регуляции последними реакции ТК, поскольку в целом лейкоциты оказывают на ТК дегранулирующее, а не тормозящее действие. Очевидно, это обусловлено тем, что для действия нецитотоксических медиаторов, к которым относятся эйкозанои-

ды, характерно развитие тахифилаксии к ним клеток-мишеней, связанной с «занятостью» рецепторов и необходимостью в определенном времени для «очистения» их и потому для известной независимости от дальнейшего количества медиаторов в отличие от цитотоксических-цитолитических медиаторов, таких как лизосомальные ферменты и активные формы кислорода [1–3]. Кроме того, эйкозаноиды преимущественно усиливают аккумуляцию моноцитов, в то время как дегранулирующее влияние на ТК свойственно, видимо, главным образом нейтрофилам [5]. В то же время нельзя полностью отрицать значение зависимой от дальнейшего образования эйкозаноидов аккумуляции лейкоцитов в реакции ТК. При применении индометацина, когда дегрануляция ТК возрастает, повышены накопление и активация лейкоцитов в очаге; при совместном действии индометацина и кверцетина, когда в ранние сроки (3 ч) угнетение дегрануляции ТК меньше, чем при изолированном их использовании, лейкоцитов в очаге больше, чем при раздельном влиянии этих веществ.

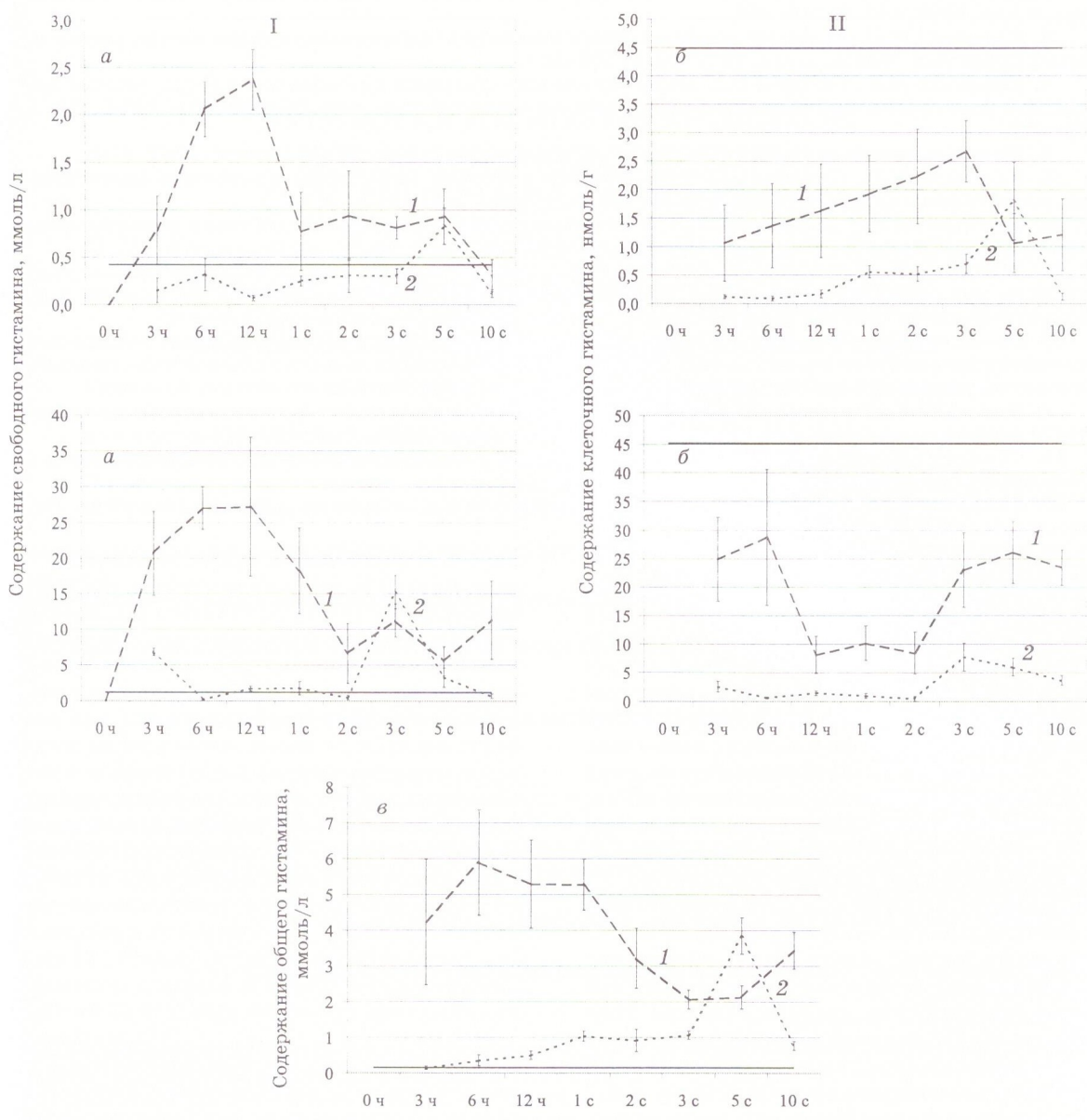


Рис. 6. Содержание свободного (I) и клеточного (II) гистамина в перитонеальном смыве (а) и брыжейке (б) и общего гистамина в крови (в) в динамике карагиненового острого асептического перитонита при естественном его развитии (1) и на фоне действия индометацина и кверцетина (2)

Таким образом, в механизмах влияния лейкоцитов на ТК при воспалении эйкозаноиды выступают как факторы контроля (моду-

ляторы) дегрануляции ТК. Это согласуется с дуалистической сущностью воспаления в целом и отдельных его компонентов [18].

Список литературы

1. Клименко Н.А., Козырева Г.Ф. Механизмы регулирующего влияния лейкоцитов на тучные клетки при воспалении. I. Роль лизосомальных протеиназ. Эксперим. і клін. медицина 2001; 1: 18–24.
2. Клименко Н.А., Козырева Г.Ф. Механизмы регулирующего влияния лейкоцитов на тучные клетки при воспалении. II. Роль активных форм кислорода. Эксперим. і клін. медицина 2001; 4: 11–14.
3. Дыгай Д. М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Томск. унт-та, 1992. 276 с.
4. Клименко Н.А. Современные аспекты общей патологии воспаления. Эксперим. і клін. медицина 1998; 1: 8–14.

5. Клименко Н.А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1993; 116, 9: 249–253.
6. Клименко М.О. До методу морфологічного вивчення і підрахування тучних клітин змивів серозних порожнин. Фізіол. журн. 1977; 23, 5: 505–507.
7. Клименко Н.А., Татарко С.В. Морфологические критерии интенсивности дегрануляции свободных и фиксированных тканевых базофилов в зависимости от ее типа. Морфология 1997; 111, 1: 100–103.
8. Иммунологические методы. Под ред. Г. Фримеля; Пер. с нем. М.: Медицина, 1987. 472 с.
9. Клименко М.О., Павлова О.О. Тучні клітини у вогнищі карагієнового гострого асептичного запалення. Фізіол. журн. 1997; 43, 1–2: 83–88.
10. Березнякова А.И., Кузнецова В.Н. К механизму антигипоксического действия индометацина, вольтерана и ибупрофена. Фармакол. и токсикол. 1988; 51, 5: 62–65.
11. Колчин Ю.Н., Попович Л.Ф., Грабовский Л.А. и др. Влияние блокатора 5-липоксигеназы кверцетина на функциональные и морфологические проявления поражения миокарда при ишемии и реперфузии. Кардиол. 1990; 30, 3: 72–75.
12. Лук'янчук В.Д., Висоцький І.Ю. Роль лейкотриєнів у патогенезі епіхлоргідринової інтоксикації та корекція кверцетином виниклих змін. Фундаментальні механізми розвитку патологічних процесів: Тези доп. конф. патологіологів України. Дніпропетровськ, 1992: 71–72.
13. Липшиц Р.У., Клименко Н.А. Тучные клетки, высвобождение гистамина и серотонина в ранней фазе гиперергического плеврита у белых крыс. Физиол. журн. 1985; 31, 3: 360–363.
14. Липшиц Р.У., Клименко Н.А. Тучные клетки легкого при экспериментальном гиперергическом плеврите. Физиол. журн. 1989; 35, 3: 102–106.
15. Клименко М.О., Татарко С.В. Тучні клітини у вогнищі гострого інфекційного запалення. Физиол. журн. 1992; 38, 1: 64–68.
16. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs G.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol. Rev. 1991; 43, 2: 109–142.
17. Клименко Н.А., Шевченко А.Н. Роль эйкозаноидов в реакциях системы крови при воспалении: Доп. НАН України 1997; 10: 169–173.
18. Клименко Н.А. Дуализм реакций системы крови при воспалении. Эксперим. і клін. медицина 2000; 2: 9–10.

МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЮЮЧОГО ВПЛИВУ ЛЕЙКОЦИТІВ НА ТУЧНІ КЛІТИНИ ПРИ ЗАПАЛЕННІ. РОЛЬ ЕЙКОЗАНОЇДІВ

М.О. Клименко, Г.Ф. Козирсва

На моделі карагієнового гострого асептичного перитоніту у щурів з використанням індометацину і кверцетину показано, що циклооксигеназні та ліпоксигеназні ейкозаноїди відіграють важливу роль у механізмах регуляції тучних клітин (ТК) лейкоцитами при запаленні, обмежуючи дегрануляцію ТК, тобто виступаючи як фактори контролю реакції ТК. Ліпоксигеназні похідні здійснюють більш виражений вплив на ТК, ніж циклооксигеназні.

Ключові слова: запалення, лейкоцити, ейкозаноїди, тучні клітини.

MECHANISMS OF MAST CELLS REGULATION BY LEUKOCYTES IN INFLAMMATION. ROLE OF EICOSANOIDS

N.A. Klimentko, G.F. Kozyreva

On the model of carrageenan-induced acute aseptic peritonitis in rats with use of indomethacin and quercetin it is shown that cyclooxygenase and lipoxigenase eicosanoids play an important role in the mechanisms of mast cell regulation by leukocytes in inflammation inhibiting the mast cell degranulation, i.e. they are control factors of mast cell reaction. Lipoxigenase derivatives cause the more expressed action on mast cells than cyclooxygenase products do.

Key words: inflammation, leukocytes, eicosanoids, mast cells.

МОРФОЛОГИЯ АОРТЫ КРОЛИКОВ ПОСЛЕ УСТАНОВКИ СТЕНТОВ С ПОЛИМЕРНЫМИ ПОКРЫТИЯМИ

О.Н. Лазаренко, Т.А. Алексеева, О.В. Шекера**, И.А. Скиба**

Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины

**Институт металлофизики им. В.Г. Курдюмова НАН Украины*

***Институт высокомолекулярных соединений НАН Украины*

Судить об уместности применения различных покрытий стентов в борьбе с рестенозами коронарных артерий можно только рассматривая реакцию стенки артерии на протяжении длительного времени. По данным гистохимического анализа, пригодными для покрытия стентов оказались покрытия из фторсодержащих полимеров III группы.

Ключевые слова: баллонная ангиопластика, коронарные стенты, покрытия из фторсодержащих полиуретанов, реакция сосудистой стенки.

Впервые коронарная баллонная ангиопластика для лечения ишемической болезни сердца была выполнена в 1977 г. [1]. Принцип вмешательства заключался в следующем: в суженное место артерии вводится катетер с баллоном из полихлорвинила, который раздувается при давлении 1,0–1,5 МПа. Просвет артерии расширяется, после чего баллон сдувается и извлекается. При этой операции повреждался участок стенки артерии, нередко с лопнувшими частями внутренних слоев артерии [2]. При ятрогенной травме клетки мышечного слоя артерии начинают делиться и мигрировать в сторону просвета артерии, что приводит к ее повторному сужению — рестенозу [3]. После проведения ангиопластики рестенозы коронарных артерий развиваются у 30–40 % больных через 4–6 мес после вмешательства [4].

Самым действенным способом борьбы с рестенозами после баллонной ангиопластики является установка коронарных стентов. Стент — это ажурная конструкция, предназначенная для поддержания участка стенки сосуда после ангиопластики и не позволяющая им спадаться. При установке стентов различных модификаций возникновение рестенозов снизилось до 15–20 %. Вскоре было отмечено развитие другой патологии — рестеноз в стенте. Причина возникновения подобного явления постоянно и пристально изучается во всем мире [5–8]. Разработаны новые методы борьбы с этой патологией, в частности, воздействие на стенку сосуда проникающей радиацией — брахиотерапия [9] и установка корродирующих металлических стентов из сплава магния и лития [10]. К сожалению, ни один из них не привел к существенному снижению рестенозов в просвете стента. В 2001 г. на Все-

мирном симпозиуме по коронарной биомеханике и рестенозам обсуждалось новое понятие — биоадаптированность к сосудистой стенке [11]. Участники пришли к выводу, что судить о показаниях к применению различных технологий в борьбе с рестенозами коронарных артерий можно только изучив реакцию стенки артерии на протяжении определенного времени.

Нами проведена работа по изучению реакции стенки аорты кролика на различные полимерные покрытия стентов.

Материал и методы. Исследовали реакцию стенки сосуда на стенты с полимерными покрытиями из трех разновидностей фторсодержащего полиуретана. Каждое покрытие наносилось на 5 стентов в одинаковых условиях. Опыты проведены на 17 кроликах-самцах породы большой великан (15 опытных и 2 контрольных) весом 3,0–3,5 кг в возрасте от 0,5 до 1 года, содержавшихся в виварии Института кардиологии. Под гексеналовым наркозом в брюшную аорту через бедренный доступ устанавливали стенты — саморасправляющиеся конструкции (Z-стенты) из проволоки диам. 0,18–0,2 мм (рисунок, а). Все контрольные животные содержались в течение 8 недель после операции в обычных условиях. В этот период исследовали реологические показатели крови. По истечении срока эксперимента животные были выведены из него путем инъекции летальной дозы гексенала.

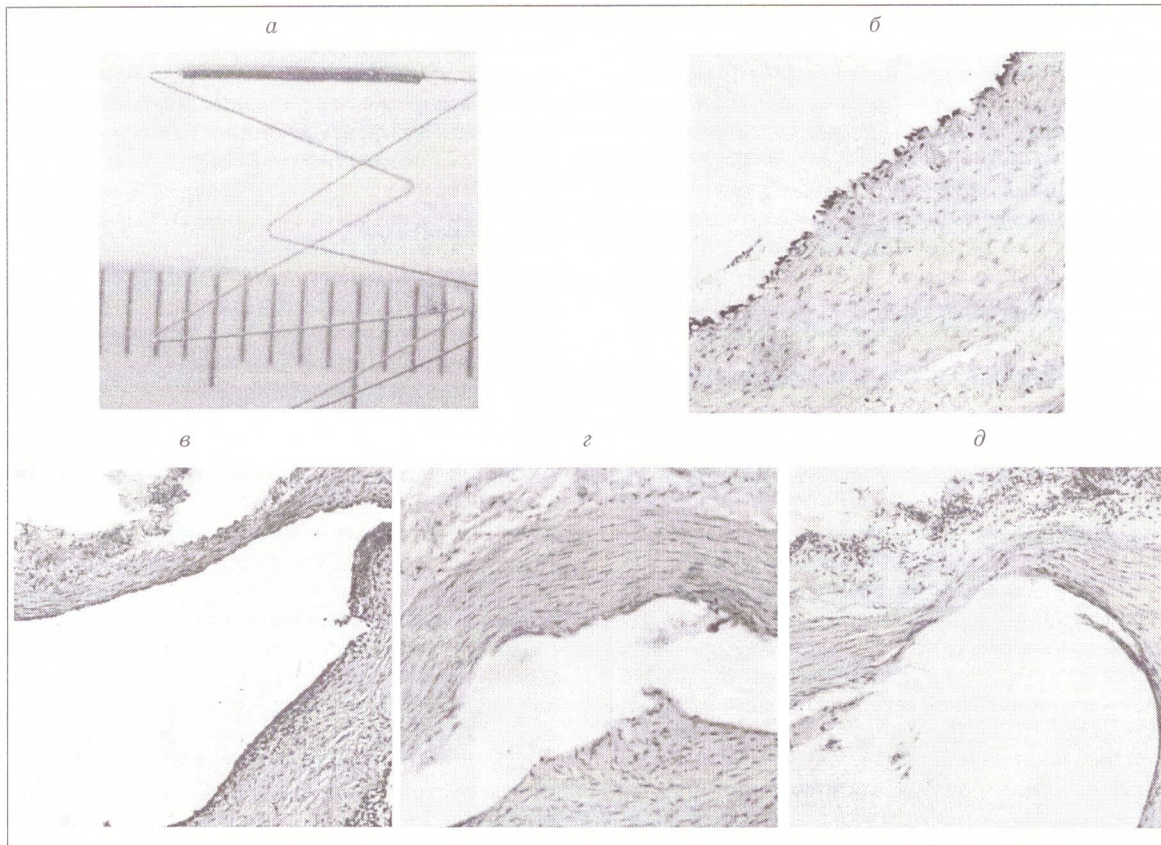
Был выполнен комплекс гистохимических и гистологических исследований согласно руководству [11], включающий обзорное окрашивание гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, комбинированными методами по Вейгерту — Ван Гизону, по Хочкиссу — Мак Манусу, позволяющее оценить накопление

в сосудистой стенке гликозогликанов при де-струкции соединительной ткани, окраску альдегидфуксином для выявления эластиче-ской ткани.

Результаты и их обсуждение. Стенка аор-ты животных контрольной группы находит-ся в нормальном состоянии (рисунок, б). Внут-ренняя оболочка образована слоем эндотелио-цитов, под которым в аморфном веществе, бо-гатом кислыми мукополисахаридами, распо-лагаются отдельные продольно-ориентиро-ванные гладкомышечные клетки, фибробла-сты, макрофаги, единичные эластические во-локна. Средняя оболочка, составляющая око-ло 3/4 толщины стенки аорты, представлена эластическими мембранами, между которы-ми расположены гладкомышечные клетки и небольшое количество фибробластов, аморф-ное межклеточное вещество и единичные кол-лагеновые волокна. Тонкая наружная оболоч-ка аорты, образованная рыхлой волокнистой соединительной тканью, состоит преимущест-венно из коллагеновых и эластических воло-кон, небольшого количества клеточных эле-ментов, кровеносных сосудов *vasa vasorum* и нервных волокон, погруженных в аморфное вещество соединительной ткани.

В I серии экспериментов (1-е полимерное покрытие) внутренняя оболочка стенки аор-ты животных утолщена по всему периметру сосуда, как вокруг деталей стента, так и в про-межутках между ними (рисунок, в). Она пред-ставлена фибробластами и гладкомышечны-ми клетками, значительным количеством коллагеновых и небольшим числом эластиче-ских волокон, погруженных в аморфное веще-ство соединительной ткани, структурно-орга-низованных аналогично неизменной интимае. Средняя оболочка стенки аорты в местах рас-положения деталей стента истончена, однако непрерывность ее сохраняется. В наружной оболочке сосудистой стенки отмечаются при-знаки склерозирования в виде увеличения количества фибробластов и коллагеновых во-локон в сочетании с выраженной диффузной лимфоцитарной инфильтрацией. Детали стен-та окружены как соединительнотканными капсулами, так и грануляционной тканью с большим количеством лимфоцитов.

Во II серии экспериментов (2-е полимер-ное покрытие) морфологические изменения стенки аорты животных более однородны, чем в предшествующей серии (рисунок, г). Сте-пень утолщения интимы и ее структура ана-



Фотоснимок брюшной аорты кроликов со введенным стентом:
а — схема установки стента; б — у контрольных животных; в-г — у экспериментальных
соответственно I, II и III серии

полимерное
стенки аор-
у периметру
, так и в про-
е). Она пред-
омышечны-
оличеством
ом эластиче-
рфное веще-
структурно-орга-
ной интима-
з местах рас-
ена, однако
В наружной
чаются при-
увеличения
агеновых во-
диффузной
Детали стен-
отканными
ой тканью с
ов.
е полимер-
е изменения
родны, чем
нок, з). Сте-
структура ана-

логичны. Лишь в одном случае обнаруживаются небольшие очажки созревающей грануляционной ткани, прилежащие к отдельным деталям стента. Средняя оболочка аорты истончена в меньшей степени. В адвентиции аорты обнаруживаются незначительно выраженные признаки склероза без гипертрофии сосудов и нервных окончаний.

В III серии экспериментов (3-е полимерное покрытие) изменения сосудистой стенки идентичны у всех животных и проявляются в наименьшей степени по сравнению с таковыми в I и II сериях (рисунок, д). Структура незначительно утолщенной интимы в целом близка к таковой в аорте здоровых животных с мельчайшими очажками разрыхления. Сте-

пень истончения средней оболочки сосуда совпадает с описанной во II серии экспериментов. В адвентиции, наряду с незначительным увеличением количества фибробластов и коллагеновых волокон, обнаруживается диффузная лимфоцитарная инфильтрация.

На препаратах после установки стентов в группе полимеров состояние стенок аорты экспериментальных животных наиболее приближено к таковому в контроле, отмечено минимальное разрастание интимы (особенно в III серии).

Таким образом, по данным гистохимического анализа пригодными для покрытия стентов оказались покрытия из фторсодержащих полимеров, особенно III серии.

Список литературы

1. Gruntzig A.R. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. *Lancet* 1978; 1: 263.
2. Matthews B., Ewels C.J., Kent K.M. Coronary dissection: a predictor of restenosis? *Am. Heart J.* 1988; 115: 547-554.
3. Hermans W.R.M., Rensing B.J., Kelder J.C., de Feyter P.J., Serruys P.W. Postangioplasty restenosis rate between segments of the major coronary arteries. *Am. J. Cardiol.* 1992; 69: 194-200.
4. Hirshfeld J.W.Jr., Schwartz J.S., Jugo R. Restenosis after coronary angioplasty: A multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 18: 647-656.
5. Farb A., Sangiorgi G., Carter A.J. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation.* 1999; 99: 44-52.
6. Abizaid A., Kornowski R., Mintz G.S. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 584-589.
7. Kobayashi Y., De Gregorio J., Kobayashi N. Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 651-659.
8. Cynthia A. Yock, Derek B. Boothroyd, Douglas K. Owens, Carla Winston, Mark A. Hlatky. Projected Long-Term Costs of Coronary Stenting in Multivessel Coronary Disease Based on the Experience of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Am. Heart J.* 2000; 14, 4: 556-564.
9. Sigwart U., Prasad S., Radke P., Nadra I. Stent Coatings. *J. Invas. Cardiol.* 2001; 13, 2: 139-140.
10. Lafont A., Rogers C. Biocompatibility of metal implants and polymers. *Biomecanique Endocoronaire et Restenose.* Marseille (France). 2001, April 6:12-13.
11. Histopathology Kits. Methods and Applications. *Bio-Stain.* Bologna (Italy), 1997:12-95.

МОРФОЛОГІЯ АОРТИ КРОЛІВ ПІСЛЯ УСТАНОВЛЕННЯ СТЕНТІВ З ПОЛІМЕРНИМИ ПОКРИТТЯМИ

О.М. Лазаренко, Т.А. Алексеева, О.В. Шекера, І.А. Скиба

Судити про доречність застосування різних покриттів при запобіганні рестенозів коронарних артерій можна тільки розглядаючи реакцію стінки судини протягом тривалого часу. За даними гистохімічного аналізу, придатними для покриття стентів виявились покриття з фторовмісних полімерів третьої групи.

Ключові слова: балонна ангіопластика, коронарні стенти, покриття з фторовмісних поліуретанів, реакція стінки судини.

MORPHOLOGY AORTA OF RABBITS AFTER MOUNTING OF STENTS WITH POLIMERIC COATINGS

O.N. Lazarenko, T.A. Alekseeva, O.V. Shekera, I.A. Skiba

The usage of stent's coating for prevention restenosis development must be evaluated in a view of the vessel wall response during definite time. According to the histochemical study the most suitable for this purpose are coatings of fluorinated polyurethans of the third group.

Key words: balloon angioplasty, coronary stents, coating fluorinated polyurethans, vessel wall response.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ФОРМ АНТИБИОТИКОВ

М.С. Мехтиханов, Ю.М. Краснопольский, В.Б. Давиденко*

Харьковский государственный медицинский университет

**ЗАО «Биолек»*

Изучали изменение токсичности липосомальных форм антибиотиков на 600 белых мышах обоего пола. Получены статистически достоверные данные о снижении токсических свойств примененных антибактериальных препаратов с использованием липина в сравнении со свободным антибиотиком.

Ключевые слова: антибиотики, липосомы, токсичность препаратов.

Использование липосом в качестве «носителей» антибактериальных препаратов позволяет повысить эффективность последних в результате снижения токсичности, предотвращения аллергических и иммунных реакций, защиты самого препарата от разрушения ферментными системами организма, пролонгирования действия [1–3]. В этом смысле липосомы имеют ряд преимуществ перед другими средствами доставки лекарственных веществ, так как являются физиологическим материалом, легко утилизирующимся самим организмом [2, 4]. Липосомы значительно повышают химиотерапевтический индекс включенных в них антибиотиков, а также осуществляют их «адресную» доставку [1, 3, 5].

Возможность направленного изменения фармакокинетики лекарственных веществ при помещении их в липосомы — основной аргумент, определяющий перспективность липосомальных форм антибактериальных препаратов [2, 4, 6–8].

За последние годы в изучении вопроса возможности выпуска липосомальных химиопрепаратов достигнуты определенные успехи. Так, в США и Украине уже выпускаются липосомальные лекарственные формы амфотерицина В и доксорубина. Проходят заключительную стадию клинических испытаний антибактериальные препараты аминогликозидной и цефалоспориновой групп [2, 6, 9].

Целью данной работы было выяснение эффективности снижения токсичности антибиотиков при использовании разных схем их применения с липином.

Материал и методы. Использовали препараты аминогликозидной (гентамицина сульфат) и цефалоспориновой (цефазолина натриевая соль) групп; в качестве контроля — свободные растворы этих антибиотиков. Все названные вещества применялись в клинической медицинской практике, в том числе ли-

пин, производимый Харьковским предприятием по производству иммунобиологических и лекарственных препаратов ЗАО «Биолек».

Получение липосом. Использовали фосфатидилхолин яичного желтка (индекс окисленности не более 0,2) и дифосфатидилглицерин сердечной мышцы (индекс окисленности не более 1,1). Соотношение фосфатидилхолина к дифосфатидилглицерину — 90:10. Соотношение общих фосфолипидов к антибиотику — 30:1. Липиды концентрировали вакуумом до состояния «липидной пленки», которую суспендировали в растворе гентамицина или цефазолина, и подвергали ультразвуковой обработке по методу [2]. Полученный препарат липосом подвергали стерилизующей фильтрации, используя мембраны «Millipore» фирмы «Pellison» (Дания) с величиной пор 0,22 мкм. Размер липосом составлял (160 ± 30) нм.

Определение степени включения антибиотика в липосомы. Препарат подвергали ультрафильтрации через мембраны фирмы «Pellison» с порогом отсека 10–15 кД. Ультрафильтрацию продолжали до тех пор, пока в ультрафильтрате обнаруживался гентамицина сульфат или цефазолина натриевая соль, определение которых проводили спектроскопией на приборе «Shimadzu», а затем разрушали липосомы и определяли содержание антибиотика в системе антибиотик–липид. Введение в состав липосом кислых фосфолипидов, например дифосфатидилглицерина, приводило к повышению включения антибиотиков в липосомы на 10–15 %.

Определение токсичности. Использовали 600 белых беспородных мышей обоего пола, массой $(18 \pm 0,5)$ г, находившихся в стандартных условиях содержания. Животных разделили на 4 группы. В каждой группе было 7 экспериментальных серий с различной дозировкой антибиотиков. Раствор гентамицина сульфата (4% -ный) фирмы «Здоровье»

(г. Харьков) разводили 0,9% -ным изотоническим раствором натрия хлорида таким образом, чтобы в 0,5 мл раствора содержалось от 20 до 1 мг антибиотика. Таким же образом разводили цефазолина натриевую соль фирмы «Киевмедпрепарат». Препараты вводили в хвостовую вену по 0,5 мл. За животными наблюдали в течение 10 дней. За время наблюдения вводили различные дозы препаратов в липосомальной и свободной форме. Липин растворяли в 0,9% -ном растворе NaCl, содержащем необходимую дозу антибиотиков. В серии экспериментов животным вводили липин, а через 10–15 мин антибиотик в изучаемой дозе.

Содержание липидов определяли по липидному фосфору [10].

Степень окисленности липидов определяли спектрофотометрически по методике

[11] при 215 и 233 нм. Индекс окисленности липосомальных препаратов не превышал 0,35–0,40.

Обсуждение результатов. Проведено экспериментальное изучение токсичности трех групп антибактериальных препаратов: 1) липосомальных форм гентамицина и цефазолина; 2) смеси липина и антибиотиков, полученных *ex tempore*, 3) предварительно введенного липина, а затем, через 10 мин, раствора антибиотика.

Как видно из данных, приведенных в табл. 1 и 2, установлено снижение токсичности (LD_{50}) антибактериальных препаратов в липосомальной форме, а также при использовании препарата «Липин» и последующем введении антибиотика в сосудистое русло. По-видимому, снижение токсичности может быть связано с изменением фармакокинетики ан-

Таблица 1. Изучение токсичности гентамицина в свободной и липосомальной форме

Доза, мг/кг	Свободная форма		Липосомальная форма		Гентамицин + липин (ex tempore)		Липин + гентамицин	
	число мышей в опыте / число выживших	выживаемость, %	число мышей в опыте / число выживших	выживаемость, %	число мышей в опыте / число выживших	выживаемость, %	число мышей в опыте / число выживших	выживаемость, %
20	6/0	0	6/0	0	6/0	0	6/0	0
10	6/0	0	6/2	33,3	6/1	16,6	6/0	0
5	10/3	30	10/7	70	10/5	50	10/5	50
4	10/4	40	10/9	90	10/6	60	10/6	60
3	10/5	50	10/10	100	10/10	100	10/10	100
2	6/6	100	6/6	100	6/6	100	10/10	100
1	6/6	100	6/6	100	6/6	100	10/10	100

Таблица 2. Изучение токсичности цефазолина в свободной и липосомальной форме

Доза, мг/кг	Свободная форма		Липосомальная форма		Цефазолин + липин (ex tempore)		Липин + цефазолин	
	число мышей в опыте / число выживших	выживаемость, %	число мышей в опыте / число выживших	выживаемость, %	число мышей в опыте / число выживших	выживаемость, %	число мышей в опыте / число выживших	выживаемость, %
500	10/2	20	10/6	60	10/5	50	10/3	30
450	10/2	20	10/5	50	10/5	50	10/4	40
300	10/4	40	10/8	80	10/7	70	10/5	50
200	10/5	50	10/9	90	10/9	90	10/8	80
100	10/8	80	10/10	100	10/10	100	10/10	100
50	8/8	100	8/8	100	8/8	100	8/8	100
25	8/8	100	8/8	100	8/8	100	8/8	100

тибиотика в липосомах. Липосомы обеспечивают более длительное пребывание лекарства в плазме и его медленное высвобождение, создавая депо в крови. Введение липина внутривенно приводит к нормализации процессов перекисного окисления в мембранах, возрастанию активности антиоксидантной системы [2, 4, 6, 7]. Препарат восстанавливает функциональную активность эндотелиальных клеток, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, оказывает мембранопротекторное действие, повышает неспецифический иммунитет.

Липосомы обладают антигипоксическим действием, благоприятствуя повышению скорости диффузии кислорода из легких в кровь, а из крови в ткани. Введение в кровяной ток липина способствует восстановлению функциональной активности поврежденных клеточных мембран — защитная функция. Липосомальная форма антибиотика, введенная внут-

ривенно, создает депо и обеспечивает продолжительное сохранение необходимых концентраций его в плазме.

Таким образом, полученные данные убедительно доказывают эффективность применения липосомальной формы антибактериальных препаратов. Однако последовательное введение липина и антибиотиков также эффективно снижает токсичность химиопрепаратов, что позволяет рекомендовать метод для широкого применения в клинической практике.

Выводы

1. Показано, что последовательное внутривенное введение липина и гентамицина достоверно снижает общую токсичность и увеличивает LD_{50} с 3 до 5 мг.

2. В опытах по изучению снижения токсичности цефазолина в аналогичной схеме применения увеличение LD_{50} произошло с 200 до 300 мг.

Список литературы

1. Губенко Л.В. Липосомальные препараты и перспектива их применения в медицине. Хим.-фарм. журн. 1991; 10: 25–27.
2. Дудниченко А.С., Краснопольский Ю.М., Швец В.И. Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике. Харьков: Каравелла, 2001. 146 с.
3. Цыганенко А.Я., Днестранская Л.И., Габышева Л.С. Биологические свойства штаммов *S. aureus* и *P. aeruginosa*, выделенных от хирургических больных. Микробиол. журн. 1990; 3: 20–23.
4. Стефанов А.В., Пожаров В.П., Миняйленко Г.Д. Биологический эффект липосом при гипоксических состояниях различной этиологии. Вестн. АМН СССР. 1990; 6: 47–52.
5. Владимирский М.А. Липосомы как носитель противотуберкулезных препаратов — новый подход в экспериментальной химиотерапии туберкулеза. Проблемы туберкулеза 1980; 7: 53–56.
6. Березовская Л.Н., Грязнова Н.С., Баирамшвили Д.И. Проблема создания липосомальных лекарственных форм антибиотиков. Антибиотики и химиотерапия 1990; 10: 31–35.
7. Грегориадис Г., Аллисон Л. Липосомы в биологических системах. М.: Медицина, 1983. 384 с.
8. Швец В.И., Краснопольский Ю.М. Липиды в лекарственных препаратах. Вестн. АМН СССР 1990; 6: 19–28.
9. Кивман Г.Я., Гуляев А.Е., Губенко Л.В. Преимущества липосомальных форм химиотерапевтических препаратов перед обычными в действии на бактерии, локализованные внутриклеточно: фармакокинетика, эффективность. Хим.-фарм. журн. 1992; 6: 4–8.
10. Kates M. Liposomes in medicine. Techniques of lipidology. Amsterdam, N.Y.—Oxford, 1986. 326 p.
11. Klein R. Lipids in biological systems. Biochim. Biophys acta 1970; 210, 3: 486–489.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ТОКСИЧНОСТІ ЛІПОСОМАЛЬНИХ ФОРМ АНТИБІОТИКІВ

М.С. Мехтіханов, Ю.М. Краснопольський, В.В. Давиденко

Вивчали змінювання токсичних властивостей ліпосомальних форм антибіотиків на 600 білих мишах. Отримано статистично вірогідні дані, що підтверджують зниження токсичності антибактеріальних препаратів при використанні з ліпіном в порівнянні з вільним антибіотиком.

Ключові слова: антибіотики, ліпосоми, токсичність препаратів.

EXPERIMENTAL STUDY EFFICIENCY AND TOXICITY LIPOSOMAL ANTIBIOTICS FORMS

M.S. Mekhtikhanov, Yu.M. Krasnopol'sky, V.V. Davidenko

The article is devoted to the improvement of antibacterial therapeutic tactics in treatment of the acute destructive pneumonia on the 600 white mouse's LD_{50} of the native and liposomal antibiotics forms. There has been received in experiment the persuasive results of the application of liposome formes of antibiotics.

Key words: antibiotics, liposomes, toxicity of antibiotics.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ОДНОЧАСТЕВЫХ МОДЕЛЕЙ НОВОГО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА — КООРДИНАЦИОННОГО СОЕДИНЕНИЯ ОЭДФ С ГЕРМАНИЕМ И НИКОТИНАМИДОМ

А.Г. Видавская, В.И. Кресюн, И.И. Сейфулина, С.В. Щербаков
Одесский государственный медицинский университет

Изучена фармакокинетика нового биологически активного вещества (БАВ) МИГУ-5, представляющего собой трехкомпонентное координационное соединение оксиэтилидендифосфоновой кислоты с никотиномидом и германием экстракционно-фотометрическим методом по светопоглощению фенилфлуороната германия. Приведены фармакокинетические параметры одночастевых моделей со всасыванием. Установлено, что изучаемое БАВ быстро всасывается во все исследуемые органы (кровь, плазму крови, печень, почки, жировую ткань, селезенку) и быстро выводится из организма экспериментальных животных.

Ключевые слова: фармакокинетика, оксиэтилидендифосфоновая кислота, германий, координационное соединение.

Комплексные соединения — сравнительно новый класс высокоэффективных биологически активных веществ (БАВ). Известно, что при введении лекарственных средств в организме образуются эндогенные биокомплексы, которые и оказывают терапевтический эффект. Однако процесс их образования сопровождается большими энергозатратами организма. Поэтому перспективным является поиск и создание экзогенных комплексных соединений на основе естественных метаболитов — биолигандов и биометаллов.

На кафедре общей и клинической фармакологии Одесского государственного медицинского университета и кафедре общей химии и полимеров Одесского национального университета им. И.И. Мечникова был синтезирован и изучен ряд БАВ — германийсодержащих координационных соединений. Как сам германий, так и используемые для синтеза различные биолиганды обладают разносторонней биологической активностью (противоопухолевыми, иммуномодулирующими, нейро-, кардио-, гепатотропными и другими эффектами) [1]. Так, при изучении специфической активности соединений, содержащих в качестве биолигандов никотиновую, янтарную кислоты, никотинамид (соответственно МИГУ-1, 3, 2), выявлена их высокая эффективность как мембранопротекторов при экспериментальной патологии ЦНС, печени [2–4]. При этом отмечается низкая токсичность синтезированных БАВ [5].

Целью настоящей работы явилось изучение фармакокинетики координационного соединения под рабочим названием МИГУ-5, представляющего собой трехкомпонентный комплекс из оксиэтилидендифосфоновой кислоты (ОЭДФ), германия и никотинамида. Выбор этих составляющих не случаен. Известно, что ОЭДФ имеет уникальные свойства: комплексообразование в широком диапазоне рН, высокие константы устойчивости комплексов с большим количеством компонентов, дифференцированную растворимость комплексов. За последние годы появилось значительное число работ и патентов, посвященных использованию ОЭДФ и ее солей в медицине. Дифосфонаты снижают патологическую реакцию в ответ на иммунопатологическое воздействие, подавляют патологическое действие мутагенов, обладают радиопротекторными, бактерицидными и антивирусными свойствами [6]. Соли ОЭДФ обладают способностью регулировать содержание кальция в организме человека, что позволяет применять их для предотвращения или уменьшения образования конкрементов [7].

Таким образом, соли ОЭДФ используются для предупреждения патологической кальцификации мягких тканей, подавления резорбции кости, предотвращения остеопороза, профилактики и лечения мочекаменной болезни, прогрессирующего оссифицирующего миозита, болезни Педжета, кариеса, снятия зубных камней. Дифосфонаты используют для кор-

рекции кальцийфосфатного обмена при ряде профессиональных заболеваний, в условиях гипокинезии и невесомости, при старении, а также при онкологических заболеваниях (для торможения развития опухолей, ингибирования метастазов в костях, лечения злокачественной гиперкальциемии) [6, 7].

Известно, что никотинамид является эффективным терапевтическим средством, широко используемым в клинической практике для комплексного лечения сахарного диабета, сердечно-сосудистых, нервных и психических заболеваний, а также болезней органов пищеварения, различного рода отравлений и лучевых поражений [8].

Исследование физико-химических свойств, острой и хронической токсичности, общей и специфической фармакологической активности МИГУ-5 показало его низкую токсичность (560 мг/кг при внутрибрюшинном введении LD_{50}) в сочетании с высокой фармакологической активностью. Выявлены иммуномодулирующее, гепатотропное, мембранотропное действие [5]. Внедрение МИГУ-5 в практику возможно при детальном изучении его фармакокинетики, что позволит осуществлять фармакологическое прогнозирование и оптимизировать клиническое применение данного БАВ.

Материал и методы. Изучение фармакокинетики МИГУ-5 проводили по германию с использованием экстракционно-фотометрического метода его определения [9]. Эксперимент выполнен на 90 крысах-самцах линии Вистар массой 140–160 г. МИГУ-5 вводили внутрибрюшинно из расчета 37,5 мг германия на 1 кг массы тела. Крыс декапитировали через определенные интервалы времени (0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 24 ч); затем брали навески массой 500 мг из следующих органов и тканей: печени, почек, селезенки, сердца, мышечной

ткани, головного мозга, жировой ткани, легких, а также 1 мл цельной крови и 1 мл плазмы крови. Для избежания потерь германия в виде летучего тетраоксида гидролиз тканей проводили с добавлением в каждую пробу по 1 мл 10%-ного раствора КОН, а затем термостатировали при 50 °С в течение 12 ч. К полученному гомогенату добавляли концентрированную соляную кислоту и доводили ее концентрацию до 9-нормального раствора с целью образования тетраоксида германия, который экстрагировали четыреххлористым углеродом. Для лучшего разделения слоев добавляли 3 мл изоамилового спирта. Для удаления следов окислителя экстракт промывали 2%-ным раствором гидроксилamina соляно-кислого. Реэкстракцию германия проводили дистиллированной водой и определяли его количество фотометрическим методом по светопоглощению фенилфлуороната германия [10].

Результаты экспериментального исследования были обработаны статистическим методом [11]. Фармакокинетические параметры рассчитаны в рамках частевых моделей.

Результаты. Изменения содержания германия в исследуемых органах экспериментальных животных в названных временных интервалах приведены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, уже через 0,25 ч германий обнаруживался во всех исследуемых органах, кроме головного мозга, где отмечались только его следы. Через 0,5 ч определялось максимальное содержание германия в печени, легких, селезенке. В почках, мышечной ткани, плазме крови, сердце максимум был отмечен через 1 ч после введения БАВ, в крови и жировой ткани — через 2 ч. Наибольшее содержание германия обнаруживалось в почках и печени. По величине накопления германия в порядке уменьшения ор-

Таблица 1. Динамика содержания германия в органах и тканях крыс (n=9)

Орган	Время, ч		
	0,25	0,5	1
Жировая ткань	4,36±0,51	12,71±1,38	24,95±2,27
Мышечная ткань	12,28±1,37	53,88±5,65	80,61±7,19
Сердце	3,87±0,51	11,24±0,81	12,82±0,96
Селезенка	5,14±0,57	53,88± 2,03	25,58 ±1,64
Легкие	3,73 ±0,39	12,39± 0,52	10,56± 0,48
Почки	30,85± 3,46	92,71± 3,26	99,61 ±4,39
Печень	19,16± 1,56	49,19 ±3,25	45,85± 3,15
Кровь	1,39 ±0,15	7,66 ±0,13	11,43 ±0,75
Плазма крови	1,28 ± 0,10	7,43 ±0,55	8,36± 0,64
Головной мозг	0,57±0,07	0,00±0,00	0,17±0,00

ткани, лег-
и 1 мл плаз-
германия в
лиз тканей
ую пробу по
атем термо-
2 ч. К полу-
нцентриро-
дили ее кон-
вора с целью
ия, который
ым углеро-
ев добавля-
я удаления
ывали 2%-
соляно-ки-
проводили
ляли его ко-
ом по свето-
мания [10].
ого исследо-
ским мето-
параметры
делей.
жания гер-
ксперимен-
временных

, уже через
всех иссле-
о мозга, где
рез 0,5 ч оп-
ание герма-
. В почках,
сердце мак-
те введения
- через 2 ч.
обнаружи-
гичине нако-
вшения ор-

крыс (n=9)

Время, ч
2,27
7,19
0,96
1,64
0,48
4,39
3,15
0,75
0,64
0,00

ганы можно расположить следующим обра-
зом: почки > мышечная ткань > селезенка >
печень > жировая ткань > сердце > легкие
> кровь. Затем происходило снижение содер-
жания германия в органах. Через 8 ч после
введения МИГУ-5 содержание германия в кро-
ви снизилось в 15 раз. Через 24 ч в крови гер-
маний не определялся, в почках его содер-
жание снизилось в 21 раз, в печени — в 17, в се-
лезенке — в 34, в мышечной ткани — в 10, в
жировой ткани — в 5, а в легких и сердце — в
3 раза. В головном мозге германий практиче-
ски не определялся, только в некоторых про-
бах были найдены лишь его следы.

Для всех исследуемых органов и тканей
была характерна двухфазность: поступление,
элиминация. Кинетика содержания МИГУ-5
в сердце, легких, мышечной ткани была би-
экспоненциальна со всасыванием; в крови,
печени, почках, селезенке — моноэкспонен-
циальна со всасыванием (рис. 1).

Динамика изменений содержания герма-
ния в крови, печени, почках, селезенке, жи-
ровой ткани может быть определена в рамках
однокастевой модели со всасыванием. Фарма-
кокинетические параметры МИГУ-5 пред-
ставлены в табл. 2. Данные результаты явля-
ются основанием для построения однокамер-

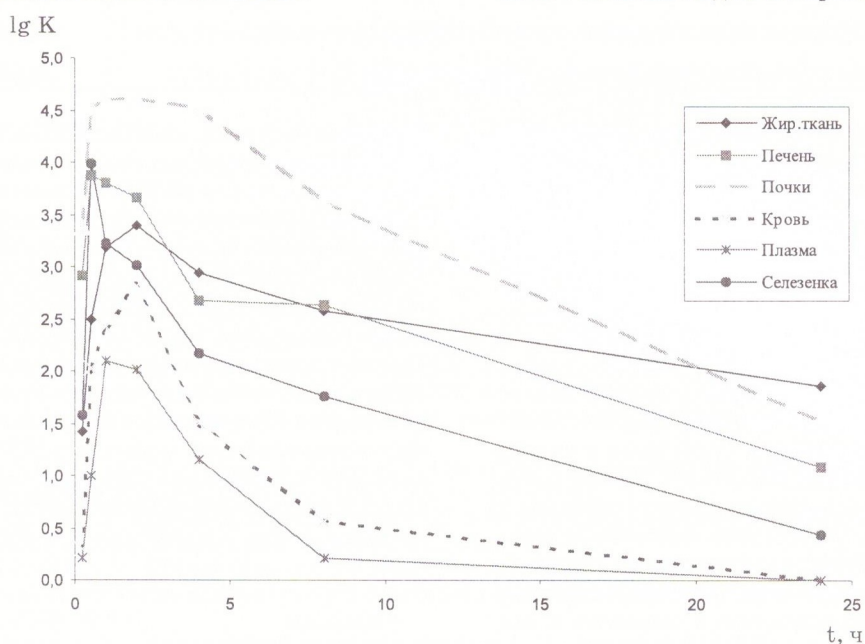


Рис. 1. Динамика изменения содержания германия в органах и тканях экспериментальных животных после внутривенного введения МИГУ-5 в дозе 37,5 мкг/г (мкг/мл)

после внутривенного введения МИГУ-5 в дозе 37,5 мкг/г, ($M \pm t$) мкг/мл

	2	4	8	24
2,27	30,97±2,58	20,05±2,33	13,97±1,45	6,62±0,60
7,19	35,87±3,44	20,98±2,93	18,26±2,10	10,42±0,86
0,96	19,57±1,60	5,92±0,37	4,37±0,55	4,19±0,22
1,64	20,54± 1,10	9,11± 0,80	5,90± 0,40	1,58 ±0,11
0,48	6,87± 0,24	5,72 ±0,20	4,06± 0,25	3,37 ±0,20
4,39	100,86±2,8	92,08± 1,90	40,84± 5,97	4,86 ±0,57
3,15	30,59 ±1,91	21,99±1,05	14,37 ±0,91	3,09 ±0,29
0,75	17,07± 1,09	5,05± 0,71	1,15± 0,42	0,00
0,64	7,76± 0,78	3,64± 0,65	0,82± 0,25	0,00
0,00	1,43±0,12	0,82±0,07	0,48±0,03	0,00

Таблиця 2. Фармакокінетическіє параметри МІГУ-5 в рамках

Параметр	Кровь
Константа елімінації k_{el} , ч ⁻¹	0,33±0,17
Константа швидкості абсорбції k_{01} , ч ⁻¹	1,15±0,11
Період напівелімінації $T_{1/2}$, ч ⁻¹	2,13 ±1,14
Період напівабсорбції $T_{1/2,a}$, ч ⁻¹	0,60 ±0,56
Максимальна концентрація препарату C_{max} , мкг/г	17,07±1,09
Час досягнення максимальної концентрації T_{max} , ч	2,0
Кажущася початкова концентрація C_0 , мл/ч	32,68±1,30
Кліренс CL_c , мл/ч	0,52±0,05
Площа під фармакокінетическою кривою AUC_{0-24} , мкг·мл ⁻¹ ·ч	63,89±2,21
Середнє час перебування препарату в організмі MRT , ч	3,08±1,64

ной моделі з урахуванням процесів всасування (рис. 2) [12].

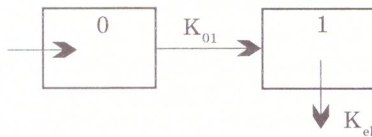


Рис 2. Схема однокамірної моделі з всасуванням

Обсуждение результатов. Анализ фармакокінетических параметров показал, что МІГУ-5 быстро распределялся по органам и тканям экспериментальных животных. Время поступления его в исследуемые органы составляло менее 1 ч (табл. 2). При этом наименьшим время поступления было для селезенки, наибольшим — для жировой ткани. Период напівабсорбції $T_{1/2,a}$ был наименьшим в селезенке и наибольшим в жировой ткани ($p < 0,05$). Константа скорости абсорбції K_{01} наибольшей была в селезенке, наименьшей — в жировой ткани. Кажущася начальная концентрація C_0 превышала максимальную концентрацію C_{max} во всех исследуемых органах, что свидетельствовало о хорошем проникновении МІГУ-5 в ткани экспериментальных животных (табл. 1 и 2). Отмечалась и высокая скорость выведения германия из тест-тканей. Константа скорости элімінації колебалась в небольшом диапазоне значений. Период напівелімінації $T_{1/2}$ в селезенке, печени, крови, жировой ткани, плазме крови составил около 2–3 ч, в почках — 1–2 ч. Клиренс CL_c был самым высоким в плазме крови, затем по убыванию: в крови > жировой ткани > печени > селезенке > почках.

Из приведенных данных (табл. 2 и рис. 1) видно, что при внутривенном введении МІГУ-5 экспериментальным животным германий быстро исчезал из крови исследуемых органов. Более длительно германий задерживался в жировой ткани, печени и почках. Не обнаружены органы и ткани, являющиеся депо

медленного обмена, следовательно, МІГУ-5 не склонно к кумуляции. Содержание германия в печени составило 23 % от общего его количества, обнаруженного во всех исследуемых тканях. Высокое и более длительное содержание германия в печени по сравнению с другими органами коррелирует с обнаруженными ранее гепатотропными свойствами МІГУ-5 [5]. Среднее время пребывания препарата в организме (MRT) колебалось от 1 до 4 ч. Интегральная оценка содержания вещества в организме экспериментальных животных (AUC_{0-24}) показала, что исследуемые органы и ткани можно расположить таким образом: почки > печень > жировая ткань > селезенка > кровь > плазма крови.

Выводы

1. Расчет фармакокінетических параметров процессов распределения биологически активных веществ в организме экспериментальных животных может быть описан в рамках однокамерной модели со всасыванием.

2. МІГУ-5 относится к биологически активным веществам, быстро проникающим в организм.

3. Процессы распределения германия в тканях завершаются в 0,5–2,0 ч. Скорость поступления высокая, наибольшая скорость абсорбції характерна для плазмы, печени и селезенки; наибольшее содержание МІГУ-5 наблюдается в почках, печени и селезенке.

4. При введении МІГУ-5 происходит его быстрая элімінація из исследуемых органов и тканей экспериментальных животных. Не обнаружены органы и ткани, являющиеся депо медленного обмена, следовательно, комплекс не имеет склонности к кумуляции.

5. На основании проведенного исследования специфической активности МІГУ-5 можно говорить о взаимосвязи процессов фармакокінетики и фармакодинамики.

У-5 в рамках

одночастевої моделі со всасыванием ($M \pm m$)

Кровь
,33±0,17
,15±0,11
13 ±1,14
60 ±0,56
07±1,09
2,0
,68±1,30
,52±0,05
,89±2,21
,08±1,64

Плазма крови	Печень	Почки	Жировая ткань	Селезенка
0,29±0,16	0,34±0,18	0,38±0,20	0,35±0,19	0,35±0,18
5,28 ± 0,46	14,16±1,15	1,65±0,13	1,37±0,14	15,93±1,77
2,38 ±1.28	2,02±1,08	1,81±0,93	2,01±1,09	2,00±1,04
0,13±0,01	0,05±0,00	0,42±0,03	0,51±0,05	0,04±0,01
8,36±0,64	49,19±3,25	100,86±2,88	30,97±2,58	53,89±2,03
1,0	0,5	2,0	2,0	0,5
11,19±0,75	58,4±3,90	217,42± 3,51	61,71±3,11	64,06±2,43
1,03±0,09	0,23 ±0,02	0,09±0,01	0,28±0,03	0,21±0,02
40,09±2,29	361,37±0,93	1007,59±0,95	349,78±1,15	176,15± 0,93
3,43±1,48	2,91±1,55	2,60±1,34	2,90±1,57	2,89±1,50

Список литературы

1. Лукевиц Т.Э., Гар Т.К., Игнатович М.М., Миронов В.Ф. Биологическая активность германия. Рига: Зинатне, 1990, 191 с.
2. Годован В.В. Гепатопротекторные свойства нового класса координационных соединений германия. Наук. вісн. Ужгородськ. ун-ту. Ужгород: Медицина, 1999: 99–100.
3. Антоненко П. Б. Протисудомні ефекти нового похідного германію (МІГУ-3) за умов хімічного кіндлінгу в експериментальних тварин. Одеськ. мед. журн. 1998; 1 (45): 3–4.
4. Годован В.В., Кресюн В.В., Сейфуліна І.І. К фармакологии новых соединений германия с биолгандами: Тези наук. конф. «Школа акад. О.І. Черкеса: ідеї, розвиток, перспективи». К., 1994: 56.
5. Кресюн В.І., Сейфуліна І.І., Годован В.В., Волошенков Б.А. Новые биологически активные вещества на основе германия. Кліні. фармація 2000; 4, 4: 66–67.
6. Дятлова Н.М., Темкина В.Я., Попов К.И. Комплексоны и комплексоны металлов. М.: Химия, 1988. 544 с.
7. Wnuk R.S., Kokot F., Wiecek A., Irzyniec T. Use of third generation disphosphonates in treatment of neoplastic hypercalcemia. Pol. Tyg. Lek. 1995; 50; 44–47: 43–44.
8. Абакумов Г.З., Бушма М.І., Лукиенко П.І. и др. Влияние никотинамида на процессы перекисного окисления липидов. Вопр. мед. химии 1988; 34, 1: 39–41.
9. Відавська А.Г., Шемонаєва К.Ф., Сейфуліна І.І., Щербаков С.В., Кресюн В.І. Екстракційно-фотометричне визначення мікрокількостей германію у тканинах експериментальних тварин. Одеськ. мед. журн. 2000; 6: 11.
10. Назаренко В.А. Аналітична хімія германію. М.: Наука, 1973. 260 с.
11. Шараф М.А., Іллман Д.Л., Ковальський Б.Р. Хемомеритика. Л.: Хімія, 1989. 270 с.
12. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филос В.А. Фармакокінетика. М., 1980. 418 с.

ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ПАРАМЕТРИ ОДНОЧАСТЕВИХ МОДЕЛЕЙ НОВОЇ БІОЛОГІЧНО АКТИВНОЇ РЕЧОВИНИ — КООРДИНАЦІЙНОЇ СПОЛУКИ ОЕДФ З ГЕРМАНІЄМ І НИКОТИНАМІДОМ

А. Г. Відавська, В. І. Кресюн, І. І. Сейфуліна, С. В. Щербаков

Вивчена фармакокінетика нової біологічно активної речовини (БАР) МІГУ-5, що являє собою трьохкомпонентну координаційну сполуку оксиетилідендифосфонової кислоти з нікотинамідом і германієм, екстракційно-фотометричним методом за світлопоглинанням фенілфлуоронату германію. Наведено фармакокінетичні параметри одностинних моделей зі всмоктуванням. Встановлено, що досліджувана БАР швидко всмоктується в усі органи (кров, плазму крові, печінку, нирки, жирову тканину, селезінку) і швидко виводиться з організму експериментальних тварин.

Ключові слова: фармакокінетика, оксиетилідендифосфорова кислота, германій, координаційна сполука.

ONE-PART MODELS' FARMACOKINETIC PARAMETERS OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE OF COMPLEX COMPOUND OEDF WITH GERMANIUM AND NICOTINAMID

A.G. Vidavskaya, V.I. Kresyun, I.I. Seyfulina, S.V. Shcherbakov

The pharmacokinetics of the new biologically active substance — MIGU-5, which is a three-component complex compound of OEDF with nicotinamid and germanium has been examined by extract-photometric method after light-absorbing of germanium phenylfluoronate. A one-part models' pharmacokinetic parameters are represented. The studied biologically active substance is absorbed in the all researched organs (blood, blood plasma, liver, kidneys, adipose tissue, spleen) and quickly eliminates out of an experimental animal's organism.

Key words: farmacokinetics, OEDF, germanium, complex.

ПОИСК И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЭТАН-(ЭТИЛЕН)-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ, ПРОЯВЛЯЮЩИХ ДИУРЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

*А.И. Березнякова, Т.Ю. Глазкова, М.Е. Березнякова,
Е.П. Бездетко, С.И. Крыжная*

Национальная фармацевтическая академия Украины, г. Харьков

Представлены результаты поиска диуретика среди производных этан-(этилен)-дикарбонных кислот. Выявлена субстанция, проявившая выраженный диуретический эффект. Механизм действия связан с уменьшением реабсорбции ионов натрия и хлора в проксимальной части извитых канальцев и в восходящей части петли Генле.

Ключевые слова: диурез, реабсорбция, натрий, хлор, петля Генле.

Одним из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы является гипертоническая болезнь [1]. Диуретические препараты при ее лечении используются как самостоятельно, так и в сочетании с другими антигипертензивными препаратами [2–4]. По способности предупреждать частоту инсультов и развитие ишемической болезни сердца диуретики превосходят бета-адреноблокаторы. Материал, накопившийся за прошедшие годы, позволяет клиницистам выделять группы больных, которым показано применение именно диуретиков (пожилые больные, особенно с изолированной систолической артериальной гипертензией с заболеваниями почек и задержкой натрия, злоупотребляющие поваренную соль, больные с ожирением, особенно женщины среднего возраста с отеками, а также та категория больных, которая не в состоянии покупать дорогие импортные медикаменты) [2].

В связи с изложенным целью настоящего исследования явился целенаправленный поиск диуретиков в ряду гетероциклических производных этан-(этилен)-дикарбонных кислот.

Материал и методы. Было отобрано 21 новое гетероциклическое производное этан-(этилен)-дикарбонных кислот. Диуретический эффект определяли по методу Е.Б. Берхина [5] на 100 крысах весом (180 ± 20) г. Из 21 отобранного соединения для дальнейшего доклинического изучения взяли вещество под шифром 4.71, диуретическое действие которого превосходило аналогичный эффект гипотиазида и равнялось диуретической активности фуросемида. Острую токсичность и эффективную дозу наиболее активного диуретика рассчитывали по методу Cr. Karber [6]. Влияние 4.71 на потребление воды и диурез при однократном введении изучали также по методу Е.Б. Берхина [5].

Параллельно определяли содержание креатинина в моче по Фролину [4] на фотоэлектрокалориметре с зеленым фильтром (длина волны 508 мкм) в кювете шириной 5 мм. Для построения калибровочного графика пользовались 5%-ным раствором креатинина в количестве от 0,1 до 2,5 мг. Мочу разводили в 50–100 раз. Количество электролитов (Na^+ и K^+), выделенных с мочой, исследовали методом фотометрии [2] на плазменном анализаторе жидкостей ПАЖ-2. В качестве препаратов сравнения в скрининговых исследованиях использовали гидрохлортиазид (гипотиазид) и лазикс (фуросемид).

Полученные результаты обработали методами непараметрической статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента [6].

Результаты и их обсуждение. Влияние производных этан-(этилен)-дикарбонных кислот на суточное потребление воды, диурез и экскрецию электролитов у белых крыс представлено в таблице. Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что тиазолиламидэтан дикарбонной кислоты (ранее тиаминсукцин дикарбонной кислоты) и используемые в медицине диуретики повышают диурез и проявляют салуретическую активность. Они усиливают у животных потребность в воде (тиазолиламидэтан — на 18 %, гипотиазид — на 23 %, фуросемид — на 48 %). Мочегонный эффект более выражен у фуросемида (138 % по отношению к контролю), затем у тиазолиламидэтана — (134 %) и гипотиазида (в среднем 60 %). Все вещества улучшали фильтрационную способность клубочков, о чем свидетельствует повышение экскреции креатинина при действии тиазолиламидэтана на 18,2 %, гипотиазида — на 12 %, фуросемида — на 24,8 %. Все исследуемые препараты проявили салуретический эффект, выводя из организма ионы натрия и калия. Однако калийуретическое дей-

Влияние однократного введения производных этан-(этилен)-дикарбоновых кислот на потребление воды, диурез и экскрецию электролитов у белых крыс за сутки

Препарат	Доза, мг	Выпито воды, мл	Выделено мочи, м	Выделено креатинина, мг	Экскреция ионов, мкмоль	
					Na ⁺	K ⁺
Тиазолиламидэтан	2,6	18,9±0,9	4,1±0,2*	3,0±0,3	5,0±0,2	563,8±9,2
	5,2	19,5±0,6*	6,5±0,4*	3,3±0,2*	6,0±0,5*	571,5±12,1
	7,8	20,5±0,8*	4,8±0,5*	3,1±0,1	6,4±0,3*	585,4±9,1*
Гипотиазид	50,0	21,5±0,7*	4,0±0,3*	3,1±0,2	6,7±0,4*	610,2±8,1*
Фуросемид	10,0	26,4±0,6*	6,8±0,4*	3,5±0,2*	8,0±0,5*	655,0±7,2*
Контроль	—	17,5±0,9	2,9±0,2	2,8±0,1	5,1±0,2	548,6±4,7

* $p < 0,05$, достоверность различий по отношению к контролю.

стве выражено слабее. Если экскреция натрия составила в среднем 25–56 %, то экскреция калия — 11,8–20,2 %. Натрийуретический эффект тиазолиламидэтана равнялся 28 %, калийуретический — всего 4,8 %.

Таким образом, проведенные исследования подтвердили данные литературы о высокой диуретической и салуретической активности гипотиазид и фуросемида [4] и позволили выявить среди производных этан-(этилен)-дикарбоновых кислот новый потенциальный диуретик — тиазолиламидэтан. Механизм диуретического действия фуросемида обусловлен нарушением реабсорбции ионов натрия в восходящей части петли Генле и слабым тормозящим эффектом на активность карбоангидразы, гипотиазид — способностью ингибировать канальцевую реабсорбцию натрия. Принимая во внимание, что именно эти препараты были использованы в качестве препаратов сравнения, можно с большой вероятностью высказать мнение о механизме действия новой субстанции. Механизм диуретического действия тиазолиламидэтана можно, по-видимому, объяснить уменьшением ре-

абсорбции ионов натрия и хлора в основном в проксимальной части извитых канальцев. Поскольку калия выделяется мало, его реабсорбция в механизме диуретического действия играет незначительную роль [4]. В связи с тем, что по активности производное этан-(этилен)-дикарбоновой кислоты не уступает фуросемиду, можно считать, что в механизме диуретического действия изученного салуретика имеет также место уменьшение реабсорбции ионов натрия и в восходящей части петли Генле. В связи с выраженным тормозящим влиянием на активный транспорт хлоридов тиазолиламидэтан снижает способность почек концентрировать мочу.

Выводы

1. Производные этан-(этилен)-дикарбоновых кислот проявляют выраженное диуретическое действие.

2. Тиазолиламидэтан обладает мочегонным действием на уровне фуросемида и превосходит гипотиазид.

3. Тиазолиламидэтан можно рекомендовать к клиническим испытаниям как диуретик нового поколения.

Список литературы

1. Березняков И.Г., Черных В.Ф., Черных В.П., Коваленко А.М., Бездетко П.А. Гипертоническая болезнь. Харьков: Магистр Валентина, 1995. 325 с.
2. Березняков И.Г. Диуретики как антигипертензивные средства. Провизор 2000; 22: 42–44.
3. Овчинникова Л.К., Кремнева В.Ф., Ушкалова Е.А., Лепахин В.К. Фармакология гипотензивных и диуретических средств. М.: Изд-во Ун-та дружбы народов, 1989. 88 с.
4. Богатикова Р.В., Возианов А.Ф., Спиженко Ю.П., Черных В.П. и др. Лекарственные препараты Украины. Харьков: Прапор, 1999-2000; Ч. I: 289-292; Ч. III: 84–87.
5. Берхин Е.Б. Методы изучения влияния новых химических соединений на функцию почек. Хим. фарм. журн. 1977; 11, 5: 3–11.
6. Сернов А.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. М., 2000: 308–315.

ПОШУК ТА ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ПОХІДНИХ ЕТАН-(ЕТИЛЕН)-ДИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ, ЯКІ ПРОЯВЛЯЮТЬ ДІУРЕТИЧНУ ДІЮ

А.І. Березнякова, Т.Ю. Глазкова, М.С. Березнякова, К.П. Бездітко, С.І. Крижна

Представлені результати пошуку діуретика серед похідних етан-(етилен)-дикарбонових кислот. Виявлена субстанція, яка проявила виражену діуретичну активність. Механізм дії пов'язаний зі зменшенням реабсорбції іонів натрію і хлору в проксимальній частині покручених канальців і у висхідній частині петлі Генле.

Ключові слова: діурез, реабсорбція, натрій, хлор, петля Генле.

SEARCH AND PHARMACOLOGICAL LEARNING DERIVATIVE ETHANE-(ETHYLENE) DICARBOXYLIC ACIDS EXHIBITING DIURETIC OPERATION

A.I. Bereznyakova, T.Y. Glazkova, M.Y. Bereznyakova, K.P. Bezdetko, S.I. Kryghnaya

The outcomes of search of a diuretic represented among derivative ethane-(etilen) dicarboxylic acids. Is defined the substance which has exhibited expressed diuretic effect. The mechanism of operation is bound (interlinked) to decrease reabsorption of ions of a sodium and chlorine in a proximal part winding canals and in ascendens part of an ansa Henle.

Key words: diuresis, reabsorption, natrium, chlorine, ansa Henle.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА

С.Н. Калашникова

Харьковский государственный медицинский университет

Представлены результаты исследований динамики морфологии щитовидной железы человека в пренатальном и раннем постнатальном онтогенезе. С помощью микроскопических методов изучено строение стромы органа у плодов, новорожденных, грудных детей и детей 1–5 лет. Установлены особенности изменений структуры стромы железы в этих возрастных группах.

Ключевые слова: щитовидная железа, строма, морфофункциональная перестройка.

Щитовидная железа — самый крупный орган и один из важнейших среди органов внутренней секреции. Главная функция щитовидной железы состоит в концентрировании йода из плазмы крови, образовании тиреоидного гормона и обеспечении поступления его в кровь. Огромное значение гормонов щитовидной железы в процессе адаптации, повышение частоты ее патологии требуют всестороннего и детального изучения данной эндокринной железы. После аварии на Чернобыльской АЭС в Украине отмечается резкое увеличение численности заболеваний щитовидной железы, среди которых значительное место занимают аутоиммунные, предопухолевые и опухолевые заболевания органа [1–3]. Исследователи, как правило, приводят статистические данные о нозологических формах патологии, не уделяя внимания рекомендациям по лечению и профилактике. Это связано со сложностью структурно-функциональной организации щитовидной железы и отсутствием четкой концепции о морфологических механизмах поддержания структурного гомеостаза органа. На сегодня имеется достаточное количество данных о строении щитовидной железы у человека и животных [1–12]. Однако многие вопросы, касающиеся структуры органа на всех уровнях его организации, еще остаются открытыми и требуют детального изучения [7, 8, 11–12]. Особенно это касается тканевого и органного уровня, механизмов изменения количества паренхимы и стромы в процессе роста и развития организма в связи с условиями природного и социального окру-

жения, то есть с позиций экологической изменчивости. Учитывая противоречивость данных литературы, а также актуальность данной темы для Украины, мы провели исследование морфофункциональной организации щитовидной железы у жителей Харьковской области — крупнейшей в Украине, жители которой на себе испытывают влияние многих неблагоприятных факторов внешней среды.

Материал и методы. Настоящее исследование является частью комплексной работы по изучению морфологии щитовидной железы человека на макро- и микроскопическом уровнях. Оно проведено на трупном материале, взятом в Харьковском областном бюро судебно-медицинской экспертизы и моргах харьковских больниц. Щитовидные железы изучали в пяти возрастных группах: 1-я — плоды, начиная с 6 мес, 2-я — доношенные мертворожденные, 3-я — доношенные новорожденные, 4-я — дети грудного возраста и 5-я — дети 1–5 лет. Всего изучено 53 щитовидные железы: по 12 — в 1-й, 2-й и 3-й группах, 10 — в 4-й и 7 — в 5-й. Забор материала проводился при отсутствии патологических или травматических поражений органов шеи, а также при условии отсутствия в анамнезе у родителей участия в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. Для исследования брали кусочки органа из области верхнего, нижнего полюса обеих долей, перешейка, пирамидального отростка (при его наличии) и капсулу органа. Для изготовления гистологических препаратов использовали методы окраски по Ван-Гизону, Маллори, на ДНК, РНК, ШИК-реакцию, методы серебре-

ния, окраску нервных волокон по Крутсай. Было изучено 550 серий гистологических препаратов.

Результаты и их обсуждение. На гистологических препаратах выявлена фиброзно-эластическая капсула, от которой внутрь железы отходят соединительнотканые перегородки, служащие внутренним опорным компонентом и содержащие в толще сосуды и нервы. Перегородки не соединяются друг с другом, поэтому дольчатость щитовидной железы не является истинной. Паренхима представлена фолликулами, образованными гормонально-активным однослойным эпителием, лежащим на базальной мембране; в просвете фолликула находится коллоид, морфофункциональное состояние которого соответствует функциональной активности щитовидной железы. Поверхность фолликулов оплетена густой капиллярной сетью.

У плодов 6–7 месяцев отмечается неполная фолликулизиация тиреоидного эпителия, характеризующаяся наличием мелких, большей частью опустевших, то есть без коллоида фолликулов. Довольно часто встречаются десквамированные тиреоциты, в разном количестве определяются межфолликулярные островки тиреоцитов. Капсула железы довольно рыхлая, имеет толщину до 50 мкм. В ней имеется небольшое количество клеточных элементов, а также располагаются тонкие и короткие, изогнутые коллагеновые волокна (окраска по Ван-Гизону). Мелкие артерии имеют внутренний диаметр 240–260 мкм, обнаруживаются в капсуле в тех ее участках, где определяется утолщение. Эластическая мембрана стенки артерии выглядит прерывистой. Толщина мышечного слоя стенки артерии 15–18 мкм. Миоциты мышечного слоя имеют продольно-овальные светлые ядра, которые не всегда сохраняют четкую ориентацию. Толщина адвентициальной оболочки составляет 45–50 мкм. В ней содержатся коллагеновые волокна, клеточный состав представлен фиброцитами и фибробластами с выраженной белоксинтетической функцией. В адвентиции расположены мелкие сосуды. Кроме довольно крупных артерий, на срезах щитовидной железы обнаруживаются более мелкие артерии мышечного типа, а также мышечно-эластического типа, в которых эластическая мембрана развита очень слабо. Параллельно артериям проходят вены. Вены полнокровны, диаметр более крупных из них составляет 150 мкм, стенка тонкая, содержит эндотелий и 1–2 слоя гладкомышечных клеток. В капсуле также определяются нервы, самые крупные из них имеют диаметр до 150–170 мкм, диаметр более тонких нервов составляет 35–40 мкм. Междольковые соединительнотканые перегородки тонкие. В тех местах,

где проходят междольковые артерии и вены, перегородки утолщаются. Внутри долек, вдоль капилляров также кое-где видны тонкие короткие коллагеновые волокна. Клеточный состав стромы щитовидной железы в этой возрастной группе представлен фибробластами, которые по количеству преобладают над другими клетками, меньшим количеством фиброцитов и незначительным количеством гистиоцитов.

Во 2-й возрастной группе на гистологических препаратах капсула толще, чем в предыдущей группе, и составляет в среднем от 280 до 320 мкм, в местах прохождения сосудов и нервов имеет утолщения. Большинство коллагеновых волокон короткие и тонкие, также встречаются более грубые коллагеновые волокна и эластические (окраска по Маллори и Ван-Гизону). Артерии, входящие в щитовидную железу и относящиеся к мышечно-эластическому типу, приобретают складчатость эластической мембраны. Ядра гладкомышечных клеток стенки артерий уплощенные, гиперхромные. Внутренний слой адвентиции состоит из тонких коллагеновых волокон, в наружном слое отмечается увеличение количества толстых коллагеновых волокон. Наиболее крупные артерии в оболочке имеют внутренний диаметр около 150 мкм, толщина их мышечного слоя — 45 мкм, адвентиции — 90 мкм. Внутренний диаметр вен — около 70 мкм, толщина мышечного слоя — 7–10 мкм, адвентиции — 20–30 мкм. Самые крупные нервы имеют диаметр 220–230 мкм. В оболочке щитовидной железы большинство клеток составляют фиброциты, меньше фибробластов и гистиоцитов. Толщина междольковых соединительнотканых перегородок составляет 20–25 мкм, также встречаются утолщенные участки, потерявшие линейную форму, которые можно рассматривать как проявление репаративной регенерации щитовидной железы в ответ на острую внутриутробную потерю паренхимы. Паренхима организована в фолликулы почти полностью. Между фолликулами находятся нежные, тонковолокнистые соединительнотканые прослойки, отделяющие один фолликул от другого. Отмечается выраженная десквамация тиреоидного эпителия в существенной части фолликулов, что следует учитывать как отражение морфофункционального перенапряжения щитовидной железы плода перед гибелью.

В 3-й группе оболочка щитовидной железы рыхлая, расслоившаяся, видимо, отечная, ее толщина 90–100 мкм. Коллагеновые и эластические волокна короткие, тонкие. Артерия имеет мышечный слой толщиной 45–50 мкм, адвентициальный — до 150 мкм, эластическая мембрана хорошо гофрирована. Мелкие нерв-

ные ветви, сопровождающие крупные артерии, имеют диаметр 30–70 мкм, вместе с этими нервами проходят также артериолы и венулы. Диаметр самого крупного нервного стволика в оболочке — около 270 мкм. Клеточные элементы представлены фибробластами и фиброцитами, вокруг мелких сосудов уже встречаются небольшие скопления, по 3–5 экземпляров, макрофагов и отдельные лимфоциты. Междольковые стромальные прослойки содержат коллагеновые волокна, также представлены неплотные внутридольковые прослойки, расположенные вдоль сосудов микроциркуляторного русла. Паренхима фолликулизована, десквамация тиреоидного эпителия в фолликулах практически отсутствует. Вместе с тем, несколько больше мелких групп тиреоцитов, не оформленных в фолликулы, что, предположительно, можно трактовать как последствие массивированного потребления тиреоидных гормонов в период родов и полного расходования коллоида в первые часы жизни ребенка. Подобное явление значительно выражено в меньшей по размеру доле при наличии асимметрии щитовидной железы. У быстроумерших новорожденных наблюдается более интенсивная десквамация тиреоэпителия в фолликулах.

В 4-й группе, у грудных детей, умерших в течение 1–3 месяцев от рождения, оболочка щитовидной железы более уплотнена: чаще толщина ее 100–120 мкм, но даже при толщине 65–70 мкм коллагеновые волокна длиннее, толще и располагаются более компактно. Разнообразие клеток незначительно, клетки представлены в основном относительно зрелыми фиброцитами. В артерии оболочки имеется хорошо сформированная гофрированная эластическая мембрана. Мышечный слой составляет от 30 до 35 мкм, толщина адвентициальной оболочки — от 40 до 45 мкм. Вены оболочки расширенные, полнокровные, толщина мышечного слоя 5–7 мкм, адвентиции — около 45 мкм. Диаметр самого крупного нерва оболочки — около 300 мкм. Междольковые прослойки стромы также компактные, плотные, но утолщенные (относительно предыдущих возрастных групп), коллагенизированные, местами имеют вид «полей» склероза. В большинстве рассматриваемых случаев коллагеновые волокна сопровождают и сосуды микроциркуляторного русла, окружающая фолликулы. Внутривезикулярная строма щитовидной железы мало насыщена клетками: имеются фибробласты, фиброциты, очень мало макрофагов и лимфоцитов. Паренхима состоит из фолликулов разного размера; более крупные фолликулы отмечаются на периферии железы, фолликулы часто имеют неправильную форму, содержат коллоид, израсходованный в разной степени.

В 5-й группе (дети первых лет жизни) щитовидная железа увеличивается в объеме, ее капсула рыхлая, проросшая жировой клетчаткой, с небольшим содержанием клеток. Артерии имеют тонкую гофрированную эластическую мембрану. Толщина мышечного слоя в наиболее крупной артерии в области капсулы составляет от 70 до 80 мкм, адвентиция утолщена до 100–120 мкм. Мышечный слой в стенке вен в отдельных местах имеет утолщения до 30 мкм и пронизан коллагеновыми волокнами. Диаметр нервов в оболочке составляет 80–90 мкм. В строме междольковых и внутридольковых прослоек имеется значительное число коллагеновых волокон. Артерии, распределяющиеся в междольковых и внутридольковых прослойках, имеют хорошо развитую адвентицию. Отмечаются участки склероза округлой и продольной формы, диаметром до 400 мкм, наличие которых связано, видимо, с репаративной регенерацией щитовидной железы в прошлом. Строма отекает, в клеточном составе преобладают фиброциты. В отдельных местах стромы, ближе к наружной поверхности и у полюсов щитовидной железы, расположены небольшого размера перивазальные лимфомакрофагальные инфильтраты. Паренхима представлена в основном фолликулами, между которыми лежат небольшие островки межфолликулярной тиреоидной ткани. Морфофункциональное состояние паренхимы широко варьирует, что, очевидно, связано с причинами смерти.

Полученные данные о возрастной динамике морфофункциональной перестройки щитовидной железы в пренатальном и раннем постнатальном онтогенезе у жителей Харьковской области дополняют учение о поддержании структурного гомеостаза в данном органе и имеют прикладное значение для разработки новых методов профилактики и лечения поражений щитовидной железы.

Выводы

1. В изученном периоде онтогенеза толщина стенки артерий щитовидной железы в области ее капсулы последовательно возрастает, толщина мышечной оболочки увеличивается от 15 до 80 мкм.

2. Артерии щитовидной железы у плодов 6–7 месяцев имеют слабо развитую эластическую мембрану, четкая ориентация миоцитов отсутствует, что объясняет неспособность к посмертному сокращению; в дальнейшие сроки исследования посмертное «гофрирование» эластической мембраны имеется.

3. Мышечная оболочка вен щитовидной железы в грудном возрасте часто имеет участки склероза, что затрудняет изменение тонуса сосудов.

4. У
вентици
ной жел
нуса ар
5. В
последо
в первы
уплотн
6. В
ходит у
железы
волокон
вых и в
7. О
тельной

Спи

1. J
2. J
защиты
сроки п
3. J
железы
4. J
прената
5. J
лия в э
6. J
века. М
7. J
ник про
8. J
наук. М
9. J
то-С-пе
10. J
ловека:
11. J
331, 16
12. J
258.

ВІКОВІ
С.М. К
Нав
ному і
них, гр
чих ві
Клі

AGE-DE
S.N. K
The
and pos
childre
has bee
Key

г жизни) щитовидной железы в объеме, ее клеточной структурой, количеством клеток. Увеличенную эластичность мышечного слоя в области капсулы, адвентициальной оболочки.

Мышечный слой имеет в коллагеновых волокнах в оболочке междольковых и внутридольковых волокон. Дольковые имеют характерную форму, в которых выявлены фибромы, ближе к полюсу щитовидной железы размегальные инфильтраты в основном лежат в субкапсулярной ткани. Фактически это означает, что, при смерти.

Динамика щитовидной железы в раннем периоде жизни Харьковской области в поддержании ее структуры и функции для разработки и лечения

увеличения щитовидной железы в объеме и ее структуры в раннем периоде жизни.

У плодов щитовидная железа имеет эластичность мышечного слоя, способность к регенерации в раннем периоде жизни.

Щитовидная железа имеет участие в регуляции тонуса

4. Увеличение толщины и уплотнение адвентициальной оболочки в артериях щитовидной железы может затруднить изменение тонуса артерий.

5. В пренатальном онтогенезе происходит последовательное увеличение диаметра нерва, в первые годы после рождения отмечается уплотнение расположения нервных волокон.

6. В изученном периоде онтогенеза происходит увеличение объема стромы щитовидной железы, формирование новых коллагеновых волокон и основного вещества в междольковых и внутридольковых перегородках.

7. Образование участков зрелой соединительной ткани в строме щитовидной железы

является результатом репаративной регенерации органа после острой потери паренхимы как в связи со стрессом рождения, так и в связи с тяжелыми перенесенными заболеваниями.

8. У новорожденных отмечается увеличение количества макрофагов и появление лимфоцитов в строме щитовидной железы, в дальнейшем сроки постнатального онтогенеза выявляются небольшие паравазальные лимфомакроцитарные инфильтраты.

9. Полученные данные имеют прикладное значение для разработки новых методов профилактики и лечения поражений щитовидной железы.

Список литературы

1. Демидчик Е.П., Цыб А.Ф., Лушников Е.Ф. Рак щитовидной железы у детей. М., 1996. 218 с.
2. Кузьмина Н.С., Гаврилова Е.М., Александрова Л.М. Изучение неспецифических механизмов защиты организма и тиреоидного статуса у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленные сроки после катастрофы. Мед. консультация 1998; 1: 46–48.
3. Павлов А.В., Александров Ю.К., Добродженигидзе Т.Р. Морфологический анализ щитовидной железы при различных объемах ее резекции. Проблемы эндокрин. 1997; 43, 1: 34–36.
4. Алешин Б.В., Бриндак О.И. О некоторых половых различиях в развитии щитовидной железы в пренатальном онтогенезе человека. Онтогенез 1983; 14, 3: 324–328.
5. Бобрик И.И., Шевченко Е.А., Черкасов В.Г. Развитие базальной мембраны сосудистого эндотелия в эмбриогенезе. Морфология 1998; 113, 3: 26.
6. Волкова О.В., Пекарский М.И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. М.: Медицина, 1976. 416 с.
7. Гарец В.И. Морфологические механизмы фолликулообразования в щитовидной железе. Вестник проблем современной медицины 1994; 8: 91–96.
8. Гербицкий Л.В. Внутриорганный интеграция щитовидной железы: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1987. 33 с.
9. Красноперов Р.А., Рящиков С.Н., Герасимов А.Н. Динамика постнатального морфогенеза гемато-С-целлюлярных взаимоотношений в щитовидной железе крысы. Онтогенез 1996; 27, 2: 131–136.
10. Качалка О.В. Особенности структурной организации щитовидной железы новорожденных человека: Тез. докл. II съезда АГЭ УССР. Полтава, 1985: 86.
11. Burrow G.N., Fisher D.A., Larsen P.R. Maternal and fetal thyroid function. N. Engl. J. Med. 1994; 331, 16: 1072–1078.
12. Cavalieri R.R. Iodine metabolism and thyroid physiology current concepts. Thyroid 1997; 7, 2: 177–258.

ВІКОВІ ЗМІНИ СТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЛЮДИНИ

С.М. Калашникова

Наведені результати досліджень динаміки морфології щитоподібної залози людини в пренатальному і ранньому післянатальному онтогенезі. Вивчено будову стромі органа у плодів, новонароджених, грудних дітей і дітей віком 1–5 років. Встановлені особливості змін структури стромі залози в цих вікових групах.

Ключові слова: щитоподібна залоза, строма, морфофункціональна перебудова.

AGE-DEPENDENT OF STRUCTURAL ORGANIZATION OF HUMAN THYROID GLAND

S.N. Kalashnikova

The results of the investigations morphology dynamic of the human thyroid gland in early prenatal and postnatal ontogenesis are considered. Structure of the stroma organ of the fetus, newborn, suckling, children aged 1–5 years are investigated. The patterns of the thyroid stroma changes in this year classes has been noted.

Key words: thyroid gland, stroma, morphofunctional change.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Ю.С. Паращук, Ю.Е. Шкарбук

Харьковский государственный медицинский университет

Показано значение GLP (Надлежащей лабораторной практики) в обеспечении достоверности результатов исследований. Приведен перечень правил на операции, гарантирующих не только использование стандартных биомоделей, но и создание необходимых условий их содержания, кормления, использования в эксперименте и гуманного обращения с ними в соответствии с международными требованиями. Изложены основные принципы рационального выбора лабораторных животных для биомедицинского эксперимента.

Ключевые слова: директивы GLP, гуманность, стандарты содержания, генотип.

Как известно, перед каждым экспериментатором стоит цель — получить объективные данные при проведении опытов на животных и добиться достоверности результатов исследований. Экспериментатор должен дать лабораторным животным полную характеристику, а именно указать вид, название линии, происхождение, возраст, пол, живую массу, общее количество использованных животных, порядок идентификации особей. Необходимо изучить стабильность используемого вещества в условиях введения его животным, определить дозы, частоту введения и путь введения. Экспериментатор обязан также обеспечить лабораторным животным стандартные условия содержания, что является обязательным условием опыта и позволяет добиться повторяемости и сравнимости результатов исследований.

В настоящее время во многих странах мира широко распространен и успешно применяется стандарт GLP (Good Laboratory Practice) — «Надлежащая лабораторная практика». Основная цель его — обеспечение достоверности результатов доклинических испытаний потенциальных лекарственных средств и гарантия их безопасности для человека.

Экспериментатору необходимо соблюдать следующие основные правила GLP по содержанию лабораторных животных.

1. Во время карантина вновь поступивших животных контролировать состояние их здоровья, а именно провести оценку общего состояния, взвешивание, бактериологическое, биохимическое и иммунологическое исследования.

2. В помещениях, где содержатся животные, запрещается проведение различных манипуляций и всевозможных опытов, которые могут отрицательно повлиять на здоровье животных или вызвать у них стресс.

3. Клетки для содержания животных должны обеспечивать свободный доступ к корму и воде, а также свободу передвижения, быть чистыми, с сухим подстилом, устойчивыми к стерилизации.

4. Санитарный контроль проводить ежедневно. До размещения животных полностью стерилизовать весь инвентарь. Клетки со всеми принадлежностями меняют 1–2 раза в неделю, стеллажи — 1 раз в 2 недели. Подстилка меняется по мере необходимости, но не реже 1 раза в неделю.

5. Опилки, используемые для подстилки, должны обладать хорошей гигроскопичностью, не содержать вредных веществ и инфекции. Перед использованием обязательна их стерилизация.

6. Кормление должно быть полноценным и стандартным. Соответствие корма нормативам необходимо подтверждать, периодически проводя его анализ. Условия хранения должны гарантировать качество корма. При использовании гранулированного корма следует обращать внимание на гарантийный срок.

7. При использовании в опыте животных обязательно маркируют, заводят карточки, где указан номер особи, ее генотип, фамилия экспериментатора, дата начала опыта.

Область обязательного применения GLP — собственно доклинические испытания фармакологических средств. К ним относятся:

- изучение общетоксического действия (острая, подострая, хроническая токсичность, местное раздражающее действие, цитотоксичность);
- оценка специфической токсичности (антигенность, тератогенность, мутагенность, канцерогенность, лекарственная зависимость);
- пирогенность инъекционных лекарственных форм;

- исследование всасывания, распределения, выделения, метаболизма и биодоступности;

- изучение фармакологического действия на основные функциональные системы организма (общая фармакология).

GLP регламентирует также основные принципы гуманного отношения к лабораторным животным как при содержании, так и во время эксперимента. Под этим понимается полноценный рацион и уход, содержание в соответствующих условиях, поддержание хорошего состояния здоровья, удовлетворение физиологических и поведенческих потребностей животных, за исключением тех случаев, когда ограничения планируются.

Необходим ежедневный контроль условий выращивания, содержания и использования подопытных животных. В случае нарушения условий содержания необходимо немедленно устранить установленные недостатки или факторы, влекущие за собой стресс или страдания животных, находящихся в эксперименте.

Целью GLP является достижение большего единства между экспериментаторами по защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях.

Директивы GLP, формулирующие основные принципы постановки опытов, включают следующие правила.

1. Недопустимо проведение опытов с лабораторными животными, когда желаемый результат может быть получен в эксперименте, для проведения которого животные не требуются.

2. Экспериментаторам следует совершенствовать существующие методологии и искать альтернативные в целях обеспечения сравнимых результатов опытов и использования меньшего количества животных.

3. Во избежание дублирования в постановке опытов следует выяснить, не проводились ли подобные опыты другими экспериментаторами.

4. Эксперименты следует проводить таким образом, чтобы животные, участвующие в опыте, испытывали минимальный страх и были избавлены от излишней боли и страданий.

5. Если эксперимент с животными необходим, то выбор вида животного должен быть обоснован. Следует выбирать такие методики, которые требуют минимального количества животных, а также те, где могут использоваться животные с менее развитым типом нервной системы. При этом животные должны испытывать минимум боли или страха, а экспериментатор может получить наиболее достоверность результатов опыта.

6. На нелабораторных животных проводить опыты разрешается лишь тогда, когда

лабораторные животные не удовлетворяют поставленным целям.

7. Эксперимент должен проводиться только специалистами, имеющими соответствующую квалификацию, или под их контролем и при прямой их ответственности.

8. Особо обосновывается эксперимент с участием лабораторных животных, когда предполагается повышенная и, вероятно, долго длящаяся боль. Если экспериментатор не в состоянии предоставить достаточно весомого подтверждения того, что опыт имеет важное значение для изучения основных потребностей человека или самих животных, то контролирующая организация вправе принять соответствующие меры для его прекращения.

9. При использовании животных в опыте необходимо применение полной или местной анестезии, за исключением случаев, когда 1) анестезия несовместима с целью опыта и 2) вред самочувствию животного при проведении собственно анестезии больше, чем вред, наносимый при проведении самого опыта.

10. Лабораторное животное должно использоваться в эксперименте только один раз, если опыт связан с сильными болями и страданиями.

11. По окончании опыта следует решить, сохранять ли жизнь животному или безболезненно его умертвить. Не следует сохранять жизнь, если после опыта животное постоянно испытывает боль или страх, а также когда послеоперационное состояние причиняет ему постоянные страдания.

12. Экспериментаторы, проводящие опыты с использованием лабораторных животных, а также сотрудники, осуществляющие содержание и уход за животными, должны иметь соответствующую подготовку и образование.

Главным условием соблюдения норм GLP является определение генетического статуса лабораторного животного, а также регулярный контроль за генетическим состоянием инбредных или же рандомбредных линий. Не зная генетического статуса лабораторного животного, невозможно обеспечить повторяемость и достоверность проводимых исследований.

К сожалению, до сих пор большинство молодых экспериментаторов искренне уверены в том, что линейные животные в силу их генетической однородности и узкого спектра физиологической изменчивости не могут представлять собой репрезентативной выборки и что ряд экспериментов, если не большинство, с успехом можно выполнить на нелинейных животных. Они руководствуются следующими аргументами: в природе нет чистых линий, а следовательно, они являются результатом искусственного отбора; данные, получен-

ные в результате эксперимента, выполненного на животных чистой линии, и вытекающие из них выводы справедливы только в отношении животных данной линии и не могут распространяться на всю популяцию животных в целом.

Вероятно, что методика использования в биомедицинском эксперименте лабораторных животных определенной категории в виде альтернативы — или нелинейные животные или только одна чистая линия — одинаково односторонняя, а потому неверная.

Возьмем, например, такой эксперимент. Сотрудник ЦНИЛ, изучая влияние атмосферных загрязнений на возникновение опухолей легких только на мышах линии А, совершает методическую ошибку. Эта линия очень восприимчива к неблагоприятным внешним факторам, резко повышающим частоту возникновения опухолей легких. Ту же ошибку он допустил бы, если бы проводил данный опыт только на мышах инбредной линии С57ВL, которые в отличие от мышей линии А весьма резистентны к опухолям легких.

Задача решается путем выбора для опыта трех инбредных линий мышей: А, С57ВL и ВАLВ/с (у животных линии ВАLВ/с возникновение опухолей легких в три раза ниже, чем линии А). Такой набор линий мышей для данного эксперимента является репрезентативным, всеобъемлющим для той их общеизвестной совокупности, которую мы имеем в виду, говоря о нелинейных животных как о едином биологическом виде.

Характеристика различных категорий генотипа у лабораторных животных

Характеристика	Категории животных				
	инбредных линий	помеси F1	рандомбредных линий	сложные гибриды	нелинейные
Изменчивость генотипа	Нет	Нет	Сохранена на определенном уровне	Высокая	Не опред.
Изменчивость фенотипа	Высокая	Низкая	Средняя	Низкая	Не опред.
Генотип	Гомозиготные	Гетерозиготные	Гетерозиготные	Гетерозиготные	Не опред.
Кол-во животных на точку	25–50	25–50	50–100	50–100	100–200
Повторность опыта	Высокая	Высокая	Средняя	Средняя	Низкая

Результатом напряженной работы ученых экспериментаторов всего мира в течение последних 50 лет стало создание большого количества линий лабораторных животных как специфических экспериментальных моделей для исследования этиологии ряда заболеваний.

В настоящее время некоторые из этих линий достигли 100 и более поколений братско-сестринских скрещиваний и соответственно

высокой степени инбридинга, в результате чего животные имеют значительно более узкий спектр естественной физиологической изменчивости в пределах данной линии, а также, что особенно важно, такой же узкий спектр изменчивости в результате экспериментальных воздействий (таблица).

Как видно из таблицы, работа с линейными животными и помесями F1 дает экспериментатору существенный ряд преимуществ, из которых можно выделить следующие:

- высокая повторяемость и сравнимость данных экспериментов;
- достижение статистической достоверности данных эксперимента на минимальном количестве животных;
- возможность быстрого решения экспериментальной задачи уже в разведочных сериях и сокращение продолжительности опыта в целом;
- нет необходимости в постановке количественно эквивалентных контролей по каждой серии опыта, так как результаты по данной линии получены ранее.

Следовательно, главным условием методически правильно поставленного эксперимента является рациональный выбор экспериментальных животных.

Выбор животного для опыта определяется, прежде всего, рядом таких особенностей, как легкость выполнения на нем запланированных манипуляций и возможность свободного наблюдения в послеоперационный период, простота методов содержания и ухода,

учитывается также, когда это необходимо, продолжительность плодородия и плодовитость.

Эмпирическим путем найдены основные правила постановки биомедицинских экспериментов с использованием лабораторных животных.

В экспериментах, не предполагающих экстраполяции результатов опытов на человеке,

когда лабораторные животные выступают в роли индикатора по измерению активности нового препарата или какой-либо вакцины, можно использовать все категории генотипа, вплоть до нелинейных животных.

Если экспериментатор планирует моделирование патологических состояний (например, изучение процессов воспаления, иммунитета или онкологические исследования), он должен учитывать существенную роль генетических факторов в процессе изучения данного патологического состояния. Так, например, только на определенных инбредных линиях можно проводить онкологические исследования, на мутантных стоках исследуют соответствующие наследственные заболевания, так как роль генотипа здесь достоверно велика.

Когда по завершении эксперимента планируется экстраполяция результатов опытов на человека, не следует ограничиваться выбором какой-либо одной линии или даже сложного гибрида. Необходимо исследовать весь спектр факторов, для чего необходимо использовать группу из 5–7 линий неродственного происхождения.

Если результаты опыта будут однотипные, то влияние генотипа здесь невелико. Выбор лабораторных животных лимитируется в данном случае экономическими соображениями и рациональной методикой опыта. Если результаты опыта на различных линиях разнотипны, это означает решающую роль генотипа. Причем крайние варианты показателей укажут вероятный размах вариаций изучаемого признака. В дальнейшем в зависимости от характера эксперимента следует отобрать по 1–2 наиболее чувствительные, резистентные и средней чувствительности линии.

В заключение хотелось бы отметить особую важность правильного подбора соответствующих линий лабораторных животных по генетическому тестированию, ибо никакие опыты на различных культурах тканей млекопитающих не в состоянии заменить исследований *in vivo* на лабораторных животных, которые являются сутью биомедицинского эксперимента и без которых немислима экстраполяция результатов экспериментальных данных на человека.

Список литературы

1. Арзамасцев Е.В. Использование лабораторных животных при изучении безопасности лекарственных препаратов. Тез. докл. конф. «Актуальные вопросы использования лабораторных животных в медико-биологических исследованиях». Черновцы, 1992; 1: 18–20.
2. Зайцев Т.И. Актуальные вопросы стандартизации лабораторных животных. Тез. докл. конф. «Лабораторные животные для медико-биологических и биотехнологических исследований». М., 1990: 72–73.
3. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств. РД64–126–91. М., 1992. 78 с.
4. Nonclinical laboratory studies. GLP Federal Register 1978; 43, 247, december 22: 59986–60024.

ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ОРГАНІЗАЦІЇ БІОМЕДИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ З ВИКОРИСТАННЯМ ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН

Ю.С. Паращук, Ю.С. Шкарбут

Показано значення GLP (Належної лабораторної практики) у забезпеченні вірогідності результатів досліджень. Наведений перелік правил на операції, які гарантують не тільки використання стандартних біомоделей, але й створення необхідних умов їх утримування, годування, використання в експерименті та гуманного поводження з ними відповідно до міжнародних вимог. Викладено основні принципи раціонального вибору лабораторних тварин для біомедичного експерименту.

Ключові слова: директиви GLP, гуманність, стандарти утримування, генотип.

GENERAL PRINCIPLES OF ORGANIZATION OF BIOMEDICAL INVESTIGATION WITH USE OF LABORATORY ANIMALS

Yu.S. Parashchuk, Yu.Ye. Shkarbut

It was show the importance of GLP in providing of investigation results. It was given the list of rules for operation, which warantes not only use of standard biomodels, but creation of necessary conditions of their maintenance, feeding, use in experiment and humane treatment of them according to international demands. It was given the principles of rational choice of laboratory animals for biomedical experiment.

Key words: directives GLP, humanity, standards of hold, genotype.

ТЕРАПІЯ

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ
И КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ АЦЕБУТОЛОЛА
У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

*И.К. Латогуз, О.Д. Кучеренко, В.Н. Погорелов,
Н.Д. Телегина, В.В. Брек, Н.Н. Котовщикова*

Харьковский государственный медицинский университет

Представлены данные о влиянии ацебутолола на клиническое течение стенокардии и показатели гемодинамики у 21 больного стенокардией с сопутствующим инсулинонезависимым сахарным диабетом. Антиангинальный эффект был достигнут у 71,4 % больных. Кроме урежения приступов стенокардии и снижения числа принимаемых таблеток нитроглицерина, у них отмечалось увеличение толерантности к физической нагрузке. Препарат не оказывал существенного отрицательного влияния на показатели гемодинамики, углеводный обмен.

Ключевые слова: стенокардия, сахарный диабет, ацебутолол, гемодинамика.

В настоящее время блокаторы β -адренергических рецепторов занимают важное место в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Они обладают рядом ценных свойств, которые обеспечивают достаточно выраженный антиангинальный эффект: 1) снижают потребление миокардом кислорода, оказывая отрицательный инотропный и хронотропный эффект, понижая артериальное давление; 2) увеличивают время диастолической перфузии при снижении ЧСС, способствуя перераспределению кровотока в ишемизированные участки; 3) оказывают кардиопротекторное действие, уменьшая микрососудистые повреждения миокарда, стабилизируя клеточные и лизосомальные мембраны, противодействуя тромбообразованию; 4) снижают частоту фибрилляции желудочков у больных с острым инфарктом миокарда; 5) способствуют снижению риска внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда [1, 2].

До недавнего времени к назначению препаратов этой группы больным, страдающим ИБС и сахарным диабетом (СД), подходили осторожно [3]. Это было связано, в первую очередь, с тем, что у многих больных СД, особенно СД I типа, блокаторы β -адренергических рецепторов оказывают отрицательное влияние на углеводный обмен, вызывая так назыв. син-

дром атипичных гипогликемий, чаще всего у больных, получающих инсулин или препараты сульфаниламочевин. Кроме того, β -блокаторы могут способствовать возникновению спазма периферических сосудов, что является нежелательным у больных СД [4].

Однако в последнее время осторожное отношение к назначению β -блокаторов больным ИБС и СД начало пересматриваться. Это обусловлено двумя основными причинами: во-первых, были синтезированы β -блокаторы, при назначении которых риск развития гликемий существенно снижался, а отрицательное влияние на периферическое кровообращение было минимальным; во-вторых, во многих исследованиях было показано, что у больных, перенесших инфаркт миокарда, назначение β -блокаторов способствует существенному снижению смертности [1, 5]. С учетом того, что СД II типа — важный предиктор неблагоприятного исхода у больных, перенесших инфаркт миокарда (у этих пациентов в два раза выше, чем у лиц без СД), назначение блокаторов β -рецепторов является оправданным и необходимым.

Материал и методы. Изучено влияние кардиоселективного β -адреноблокатора с внутренней СМА ацебутолола (препарат «Сектраль», Rhone-Poulenc-Rorer, США) на кли-

ническое проявление стенокардии и показатели кардиогемодинамики у больных ИБС и СД II типа. Под наблюдением находился 21 больной в возрасте 44–59 лет, средний возраст — 59,4 года. Все — мужчины, ранее перенесшие инфаркт миокарда в сроки от четырех месяцев до двух лет, из них 11 больных (52,4 %) перенесли крупноочаговый инфаркт миокарда, 10 (47,6 %) — мелкоочаговый. Стабильная стенокардия напряжения II ФК была у 12 больных (57,1 %), III ФК — у 9 (42,9 %). У 8 больных (38,1 %) ИБС и СД II типа развились на фоне гипертонической болезни. Обследуемые больные страдали легкой формой СД II типа. СД был компенсирован. Ни у одного из наблюдавшихся не было признаков застойной левожелудочковой недостаточности. Обследование больным проводили до лечения и спустя 3 нед после его начала. Ацебутолол назначали открытым способом без использования плацебо по 200 мг два раза в сутки.

Результаты. Клиническую эффективность препарата оценивали с учетом частоты и интенсивности ангинозных приступов, количества принимаемых таблеток нитроглицерина в течение суток (недели). Изменения показателей сократительной функции миокарда, внутрисердечной гемодинамики определяли с помощью эхокардиографии. Показатели толерантности к физической нагрузке в процессе лечения определяли по результатам велоэргометрии (табл. 1).

Таблица 1. Влияние ацебутолола на клиническое течение стенокардии и некоторые показатели кардиогемодинамики у больных ИБС и СД II типа

Показатель	Значения показателей		p
	до лечения	после лечения	
Частота приступов стенокардии в неделю	19,8±2,9	8,9±2,7	<0,05
Количество таблеток нитроглицерина в неделю	21,5±3,3	9,3±2,4	<0,05
ЧСС в покое, уд/мин	76,3±6,8	69,4±7,1	>0,05
АДс в покое, мм рт. ст.	136,3±5,1	118,5±4,2	<0,05
АДд в покое, мм рт. ст.	72,6±4,4	63,8±3,2	>0,05
Величина пороговой нагрузки, Вт	49,3±2,7	60,1±3,8	<0,05
Общий объем выполненной работы, кГм	1958,4±136	2497,6±163	<0,05
АДс на высоте нагрузки, мм рт. ст.	171,4±6,9	162,9±7,1	>0,05
АДд на высоте нагрузки, мм рт. ст.	98,5±4,8	92,3±5,2	>0,05
ЧСС на высоте нагрузки, уд/мин	119,7±5,3	102,8±4,2	<0,05
Двойное произведение, усл. ед.	205,2±11,4	167,5±9,2	<0,05

В целом, положительные результаты лечения получены у 15 больных (71,4 %). У них отмечалось урежение частоты приступов стенокардии на 55,1 % и соответственно снизилось количество принимаемых таблеток

нитроглицерина более чем на половину (на 56,7 %). Как видно из табл. 1, на фоне проводимого лечения число приступов стенокардии в неделю уменьшилось, а количество принимаемых таблеток нитроглицерина снизилось. На фоне лечения ацебутололом отмечалась тенденция к снижению ЧСС, но различия оказались статистически недостоверными. Величина АДс в процессе лечения препаратом снизилась. Не наблюдалось статистически значимого снижения АДд. На высоте физической нагрузки в процессе лечения ацебутололом ЧСС существенно снизилась. Снижение АДс и АДд на высоте физической нагрузки было статистически недостоверным. Изменение двойного произведения (ДП) при велоэргометрии было статистически значимым.

Препарат оказался недостаточно эффективным у одного больного II ФК (4,8 %) и у пяти больных III ФК (23,8 %). У этих больных не отмечалось выраженного снижения частоты и интенсивности приступов стенокардии, толерантность к физической нагрузке не выросла. По данным эхокардиографии, лечение ацебутололом не сопровождалось статистически значимым изменением показателей кардиогемодинамики (табл. 2).

Размеры полости левого желудочка в систолу и диастолу, так же как и соответствующие им объемы, достоверно не изменились ($p>0,05$). Достоверно не изменились величина ударного выброса и фракция выброса. Не

отмечено также достоверного изменения $\% \Delta S$, V_{cr} , ОПСС; во всех случаях $p>0,05$.

Отсутствие существенного влияния препарата на показатели кардиогемодинамики в определенной степени связано с его собственной

Таблиця 2. Влияние терапии ацебутолола на показатели кардиогемодинамики у больных ИБС и СД II типа

Показатель	Значения показателей	
	до лечения	после лечения
КСР, мм	4,2±0,3	4,01±0,2
КДР, мм	5,7±0,7	5,5±0,4
КДО, см ³	156,3±4,3	149,8±3,2
КСО, см ³	76,8±3,9	71,3±5,1
УО, см	80,6±6,3	78,9±4,7
ФВ, %	51,3±4,5	52,4±5,2
ОПСС, дин·с·см ⁻⁵	1301,8±112,7	1279,4±122,9
V _{ср} , с ⁻¹	1,09±0,05	1,12±0,07
%ΔS	26,3±2,8	27,1±1,9

Примечание. p>0,05.

симпатомиметической активностью. Этим свойством препарата, наряду с кардиоселек-

тивностью, можно объяснить отсутствие существенного изменения периферического сосудистого сопротивления.

В целом, переносимость препарата была удовлетворительной. У обследуемых нами больных не наблюдалось гипогликемических явлений бронхоспазма. У двух больных (9,5 %) в процессе лечения отмечались слабость, недомогание, утомляемость, головная боль.

Выводы

Лечение ацебутололом больных, перенесших инфаркт миокарда с сопутствующим СД II типа, сопровождается достаточно выраженным антиангинальным эффектом: у больных снижается частота и интенсивность приступов стенокардии, уменьшается потребность в приеме нитроглицерина. Препарат способствует увеличению толерантности к физической нагрузке, снижает потребность миокарда в кислороде (уменьшается двойное произведение на высоте нагрузки). Препарат не оказывает отрицательного влияния на кардиогемодинамику при приеме в указанных дозах, удовлетворительно переносится больными.

Список литературы

1. Метелица В.И. Новое в лечении хронической ишемической болезни сердца. М., 1999. 209 с.
2. Di Bianco R., Singh S., Singh J.B., Katz R.J., Boritz R., Gottdiener J.S., Spodick D.H., Laddau A.R., Fletcher R.D. Effects of acebutolol on chronic stable angina pectoris. A placebo-controlled, double-blind, randomized cross-over study. *Circulation* 1980; 62: 1179-1187.
3. Kaku R., Lee G., Amsterdam E.A., Mason D.T., De Maria A.N. Comparative study of propranolol versus acebutolol in coronary disease at rest and exercise: Equal antianginal efficacy but circulatory advantage provided by acebutolol selective beta 1 blockade. (Abstract) *Clinical Research*. 1979; 27: 16A
4. Ефимов А.С., Скоробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 320 с.
5. Латогуз І.К., Мала Л.Т., Циганенко А.Я. Клінічна фармакологія. Т. 1. Харків: Основа, 1995, 528 с.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ І КАРДІОГЕМОДИНАМІЧНИХ ЕФЕКТІВ АЦЕБУТОЛОЛУ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

І.К. Латогуз, О.Д. Кучеренко, В.М. Погорелов, Н.Д. Телегіна, В.В. Брек, Н.Н. Котовщикова

Надані дані про вплив ацебутололу на клінічний перебіг стенокардії і показники гемодинаміки у 21 хворого стенокардією із супутнім інсулінонезалежним цукровим діабетом. Антиангінальний ефект був досягнутий у 71,4 % хворих. Крім того, що приступи стенокардії стали більш рідкими і зменшилась кількість прийнятих таблеток нітроглицерину, у хворих відзначалося збільшення толерантності до фізичного навантаження. Не спостерігалось істотного негативного впливу на показники гемодинаміки, вуглеводний обмін.

Ключові слова: стенокардія, цукровий діабет, ацебутолол, гемодинаміка.

CLINICAL AND CARDIOHEMODYNAMICS EFFECT OF ACEBUTOLOL FOR PATIENTS ANGINA PECTORIS AND DIABETES MELLITUS

І.К. Latoguz, O.D. Kucherenko, V.M. Pogorelov, N.D. Telegina, V.V. Brek, N.N. Kotovschikova

The data about influencing acebutolol on clinical flow of a stenocardia and parameters (indexes) of a hemodynamics for 21 patients with stenocardia and attendant diabetes mellitus are submitted. Antianginal effect was achieve 71,4 % patient. Except for decrease of attacks a stenocardia and decrease of number of received Tabulettaes Nitroglycerini for patients the increase of a tolerance to an exercise stress was registered. The drug did not render essential negative influencing on parameters (indexes) of a hemodynamics, carbohydrate metabolism.

Key words: angina pectoris, diabetes mellitus, acebutolol, hemodynamics.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ АОРТАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*А.И. Дядык, А.Э. Багрий, И.А. Лебедь, Л.С. Холопов,
О.В. Самойлова, В.О. Гайдуков*

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

Изложены современные взгляды на вопросы этиологии и эпидемиологии хронической аортальной недостаточности. Обсуждаются патофизиологические механизмы развития этого порока сердца. Особое внимание уделено нарушениям систолической и диастолической функции левого желудочка при хронической недостаточности аортального клапана.

Ключевые слова: хроническая аортальная недостаточность, патофизиология, нарушения функции левого желудочка.

Аортальная недостаточность (АН) рассматривается как несостоятельность аортального клапана (АК), проявляющаяся развитием обратного потока крови из аорты в левый желудочек (ЛЖ) в ходе диастолы. Ретроградный поток крови через АК, образующийся при АН, принято обозначать как регургитирующий. В зависимости от скорости возникновения несостоятельности АК выделяют острую и хроническую АН, которые существенно различаются по механизмам развития, характеру и особенностям гемодинамических нарушений, клиническим проявлениям и тактике лечения [1–3].

Целью настоящего обзора явилось обсуждение данных литературы, посвященной вопросам эпидемиологии, этиологии и патофизиологии хронической АН (далее — АН), рассмотрение представлений о гемодинамической значимости нарушений диастолической и систолической функции ЛЖ.

Эпидемиология

Данные литературы, касающиеся эпидемиологии АН, противоречивы, что связано с различной распространенностью ревматизма в разных странах, неоднородностью обследуемых популяций, неоднозначностью используемых диагностических подходов и критериев выявления АН. По данным различных исследователей, в общей популяции частота регургитации через АК различной степени выраженности составляет от 8 до 33 %, причем в значительной части таких случаев для обозначения характера регургитации может быть использован термин «физиологическая» [4–6]. Одними из наиболее репрезентативных представляются опубликованные в 1999 г. данные Фремингемского исследования о проспективном обследовании 1696 мужчин и 1893 женщин с помощью цветного доплеровского картирования.

В этом исследовании АН была отмечена у 13 % мужчин и 8,5 % женщин. Наиболее часто имела место АН минимальной и небольшой степени выраженности, частота которой составляла соответственно 1,1 — 10,1 и 0,7 — 14,6 % в различных группах обследованных. Умеренная и тяжелая АН выявлялась значительно реже, составляя от 0,3 до 2,3 %. Обращает на себя внимание отчетливая зависимость частоты и степени выраженности АН от возраста обследованных. Так, умеренная и тяжелая АН среди лиц в возрасте до 39 лет не была отмечена ни в одном из случаев, в то время как среди лиц старше 60 лет она выявлялась в 0,6 — 2,3 % наблюдений [5]. Подобные данные о зависимости частоты АН от возраста обследованных приводятся и в других работах [4, 7].

Этиология

Развитие АН может быть обусловлено поражением створок АК, изменениями стенок корня аорты (КА) и аортального кольца, а также некоторыми другими причинами. Рассмотрим каждую из них.

Поражение створок АК — их укорочение и/или утолщение.

Поражения створок являются одной из ведущих причин несостоятельности АК у 50–60 % пациентов с АН, направляемых на оперативное лечение [8, 9]. Их вызывают: ревматизм; инфекционный эндокардит (стадия склерозирования); врожденные нарушения соединительной ткани (синдромы Марфана, Элерса-Данлоса, синдром несовершенного остеогенеза, поликистоз почек); системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит); системные васкулиты (неспецифический аортоартериит Такаюсу, гигантоклеточный артериит); миксоматозная дегенерация створок; мукополисахаридоз [2, 10–12].

Поражение стенок КА и аортального кольца — их дилатация.

Этот фактор является ведущим у 40–50 % пациентов с АН, направляемых на оперативное лечение [8, 9]. Следует отметить недостаточную информированность врачей-терапевтов широкой практики об этом этиологическом факторе и нередкое его игнорирование при интерпретации случаев несостоятельности АК. Причины, вызывающие дилатацию КА и аортального кольца, следующие: «дегенеративные» поражения стенок КА, аневризма аорты, сифилитический мезаортит, врожденные нарушения соединительной ткани (синдром Марфана, Элерса-Данлоса, синдром несовершенного остеогенеза), системные васкулиты (аортоартериит Такааясу, гигантоклеточный артериит); анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, синдром Рейтера, неспецифический язвенный колит, идиопатическая дилатация корня аорты. Одной из основных в этой группе причин являются «дегенеративные» поражения стенок КА с развитием его дилатации. Это нарушение рассматривается сегодня как наиболее частая причина развития АН в индустриальных странах [12–14]. Кроме того, к этой группе причин относят различные этиологические факторы, приводящие к образованию аневризм аорты с расслоением или без такового.

Другие причины регургитации. К ним относятся: врожденные дефекты структуры АК (двустворчатый, реже четырехстворчатый клапан); дефект межжелудочковой перегородки, вследствие которого створка лишается механической поддержки и развивается ее пролапс; системная гипертензия.

Изменения створок АК и стенок КА

Изменения створок АК и стенок КА у больных АН характеризуются значительной гетерогенностью и полиморфизмом, широко варьируя в зависимости от этиологии порока, возраста пациентов и стадии гемодинамических нарушений. Рассмотрим некоторые наиболее частые варианты данных изменений.

Ревматическая АН. При ревматической АН рекуррентные воспалительные поражения АК приводят к развитию фиброзирующих процессов в створках, их утолщению и ретракции. Эти процессы нарушают смыкание створок в диастолу и приводят к развитию регургитации из аорты в ЛЖ через дефект в центре клапана, чаще имеющий треугольную форму [15]. Важным фактором дальнейшего прогрессирования поражения створок при ревматической АН является формирование турбулентного потока на АК, вызванное нарушением архитектуры клапана. Постоянная травматизация створок турбулентным потоком обуславливает нарастание степени их фибрози-

рования и увеличение ретракции, приводит к кальцификации и нарастанию степени выраженности ретроградного потока через АК в диастолу. Наряду с этим, постепенно развивается васкуляризация клапанного кольца и створок, нарастают их организация и рубцовые изменения, что ведет к прогрессирующему укорочению и деформации створок [8, 10].

Нередко при ревматической АН имеет место развитие адгезивных процессов в латеральных краях смежных створок КА, снижение их мобильности, прогрессирующее «спяние» комиссур клапана и формирование сочетанного аортального стеноза. Наблюдаются также признаки ревматического поражения других клапанов, включая митральный и трикуспидальный [11, 16, 17].

АН при инфекционном эндокардите характеризуется развитием деструктивного поражения одной или нескольких створок АК, иногда с их перфорацией, что приводит к формированию регургитации. При инфекционном эндокардите несостоятельность АК может быть также следствием наличия вегетаций на створках, которые приводят к деформации, утолщению и препятствуют их полному закрытию [11, 15].

АН при наличии врожденного двустворчатого АК наиболее часто способствует развитию аортального стеноза, однако нередко наблюдается сочетанное формирование регургитации. Двустворчатый АК — наиболее часто встречающаяся врожденная причина АН и выявляется у 1–2 % лиц общей популяции с преобладанием мужчин (соотношение полов 4:1) [11]. Этот порок развития АК характеризуется врожденным сращением одной из комиссур створок. Развитие регургитации через двустворчатый АК связывают с неполным закрытием и/или пролабированием его створок [7, 8].

АН при «дегенеративном» поражении стенок КА связывают с процессами неупорядоченного фиброзирования структур стенки аорты, снижением резистентных свойств ее гладкой мускулатуры, утратой эластичности, что обуславливает постепенное формирование дилатации и, в части случаев, аневризматической трансформации КА. Дилатация КА вызывает образование сепарации створок с развитием регургитации через АК. Кроме того, вследствие изменений геометрии КА нарушается симметричность натяжения и развивается прогибание отдельных створок, что приводит к их утолщению, ретракции и усугубляет регургитацию [6, 17]. В свою очередь, отмечаемое при этом увеличение ударного объема ЛЖ обуславливает дальнейшую дилатацию восходящей аорты. При этом происходит образование «порочного круга», приводя-

щего к нарастанию степени выраженности АН. Этот механизм послужил основанием для формирования точки зрения о «самоподдерживающем» характере АН: «регургитация порождает регургитацию» [3].

АН при врожденных нарушениях соединительной ткани может быть связана с изменениями створок АК, стенок КА и с их сочетанием. Изменения створок клапана могут характеризоваться миксоматозной трансформацией и пролабированием с прогрессирующим развитием регургитации через АК. Нарушения структуры стенок КА и восходящей аорты при врожденных нарушениях соединительной ткани могут быть представлены фрагментацией и нарушением молекулярной структуры эластических волокон среднего слоя стенки аорты с развитием его кистозной дегенерации. Это приводит к дилатации и аневризматической трансформации с расслоением стенки аорты или без такового. Следствием дилатации КА является сепарация створок АК с формированием регургитации [6, 11].

Таким образом, АН представляет собой распространенное нарушение функции АК, частота которого варьирует в зависимости от этиологических факторов. Развитие АН сопровождается многообразными изменениями структуры АК, его створок и стенок КА. Во многих случаях характер этих изменений позволяет судить об этиологии процесса, позволяет правильно определить тактику ведения и прогноз для таких больных.

Основные гемодинамические изменения

Развитие АН — это продолжительный процесс, который может протекать бессимптомно в течение многих лет и даже десятилетий. При этом независимо от причины АН формируются дилатация ЛЖ и его эксцентрическая гипертрофия, а в последующем — дилатация кольца митрального клапана, гипертрофия и дилатация левого предсердия. В эндокарде выходного тракта ЛЖ в зонах, подвергающихся постоянному воздействию регургитирующего потока из аорты, образуются углубления, обозначаемые как «эндокардиальные карманы» [6, 13, 17].

С нашей точки зрения, представляется обоснованным для лучшего понимания патофизиологических механизмов и характера клинических проявлений выделение хронической компенсированной и хронической декомпенсированной АН.

При хронической компенсированной АН наличие обратного потока крови через АК в диастолу приводит к изменениям объемов ЛЖ и его нагрузочных условий (пред- и постнагрузки). Одним из основных гемодинамических следствий АН является хроническая перегрузка ЛЖ объемом, приводящая к увели-

чению преднагрузки ЛЖ и возрастанию его конечно-диастолического объема, степень которого пропорциональна объему регургитации [10, 15]. Ударный объем ЛЖ при АН существенно увеличен и может быть представлен как сумма эффективного ударного объема (направляемого к периферическим органам и к сердцу) и регургитирующего объема (объема крови, поступающего ретроградно в ЛЖ в ходе диастолы). При выраженной степени АН регургитирующий объем может составлять до 80 % от ударного объема, при этом минутный объем ЛЖ может достигать 25 л, а объем регургитирующего потока за минуту — 20 л [9, 18]. При подобных «экстремально высоких» уровнях перегрузки ЛЖ объемом образуется его выраженная дилатация с формированием в наиболее далеко зашедших случаях так назыв. бычьего сердца [2].

Наличие ретроградного потока крови из аорты в ЛЖ в диастолу приводит к снижению диастолического давления в аорте, которое нередко составляет менее 50 мм рт. ст. Наличие увеличенного ударного объема обуславливает возрастание систолического давления в аорте, повышение пульсового давления и увеличение конечно-систолического напряжения стенок ЛЖ, что сопровождается возрастанием постнагрузки ЛЖ [10].

При хронической компенсированной АН даже в случае тяжелой регургитации через АК уровни эффективного ударного объема, значения конечно-диастолического давления в ЛЖ, а также показатели его систолической и диастолической функции в покое и при физической нагрузке остаются в пределах нормальных значений. Важным адаптационным механизмом при компенсированной АН является достаточное увеличение эффективного ударного объема при физической нагрузке. Это связано как со снижением общего периферического сопротивления, так и с уменьшением регургитирующего объема вследствие укорочения продолжительности диастолы из-за тахикардии [6, 13].

Прогрессирующее увеличение перегрузки ЛЖ объемом сопровождается постепенным нарастанием конечно-диастолического давления в ЛЖ с последующим повышением давления в левом предсердии, что характеризует развитие хронической декомпенсированной АН. Она сопровождается снижением эффективного ударного объема, возникновением нарушений систолической и диастолической функции ЛЖ и появлением клинических проявлений застойной сердечной недостаточности [15, 18].

Наличие хронической перегрузки ЛЖ объемом приводит к увеличению напряжения стенок ЛЖ, что вызывает компенсаторную

реакцию в виде их гипертрофии и утолщения. Гипертрофия ЛЖ при АН определяется как эксцентрическая и характеризуется относительно небольшим утолщением стенок ЛЖ с уменьшением соотношения масса ЛЖ / объем ЛЖ [18]. Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ составляет основной и наиболее частый геометрический вариант адаптации ЛЖ к перегрузке его объемом при АН. Она выявляется как на ранних этапах развития, так и в ходе дальнейшего течения заболевания и нередко сопровождается нарушениями систолической и диастолической функции ЛЖ [5, 19].

Нарушения систолической функции ЛЖ

На различных этапах развития хронической компенсированной АН систолическая функция ЛЖ, оцениваемая при использовании как инвазивных, так и неинвазивных методов, остается нормальной. Развитие хронической декомпенсированной АН обычно сопровождается снижением параметров систолической функции ЛЖ. Так, на начальных этапах декомпенсации не происходит нарастания уровней фракции изгнания ЛЖ при физической нагрузке, а в последующем наблюдается прогрессивное снижение значений этого параметра в покое [1, 6].

Можно выделить два основных механизма снижения систолической функции ЛЖ при АН: 1) неадекватность развивающейся гипертрофии ЛЖ уровням его пред- и постнагрузки и 2) снижение сократимости миокардиоцитов ЛЖ [18].

Важная роль в нарушении систолической функции ЛЖ при АН отводится снижению сократимости миокардиоцитов, обусловленному в первую очередь процессами их ремоделирования в ходе гипертрофии миокарда и ишемизацией. У больных тяжелой АН в миокардиоцитах достоверно обнаружены различные ультраструктурные нарушения, такие как уменьшение количества, нарушение расположения и очаговый лизис миофибрилл, структурные дефекты митохондрий, пролиферация трубочек саркоплазматического ретикулума [1, 2, 17].

Значения эффективного сердечного выброса (представляющего собой произведение эффективного ударного объема и частоты сердечных сокращений) в покое и степень его нарастания при физической нагрузке у больных АН остаются нормальными в течение длительного времени. Позднее, с прогрессирующим увеличением степени АН, эффективный сердечный выброс, оставаясь нормальным в покое, не нарастает при нагрузке в адекватной степени. С развитием застойной сердечной недостаточности наблюдается снижение эффективного сердечного выброса и в покое [6].

Нарушения диастолической функции ЛЖ

При хронической компенсированной АН происходит постепенная адаптация ЛЖ к нарастанию его диастолического объема. Необходимым компонентом такой адаптации является развивающееся при дилатации ЛЖ уменьшение жесткости его камеры, что позволяет удерживать относительно низкие значения давления наполнения ЛЖ при высоких уровнях его конечно-диастолического объема [1, 19, 20]. Ведущими механизмами постепенного снижения жесткости камеры ЛЖ при АН считаются изменения геометрии камеры ЛЖ, связанные с процессом «скольжения» волокон миокарда относительно друг друга в ходе развития дилатации ЛЖ, образование в процессе эксцентрической гипертрофии ЛЖ дополнительных саркомеров, располагающихся последовательно; а также постепенное растяжение перикарда и уменьшение его сдерживающего влияния на наполнение ЛЖ [2].

В процессе декомпенсации хронической АН развиваются глубокие нарушения диастолической функции ЛЖ, которые могут быть представлены как изменениями расслабления, так и дефектами миокардиальной и/или камерной жесткости, а также их комбинациями [2, 19].

К факторам, участвующим в развитии нарушений диастолической функции, относят миокардиальный фиброз, изменения геометрии ЛЖ, нарушение взаимного расположения миокардиоцитов, изменения внутри- и внеклеточного баланса кальция, субэндокардиальную ишемию и нарушения проведения электрического импульса [1, 18].

При декомпенсированной хронической АН необходимым следствием нарушения наполнения и увеличения жесткости ЛЖ является увеличение конечно-диастолического давления в его камере. В условиях повышенной жесткости и сниженной податливости ЛЖ наблюдается постепенное нарастание давления в полости левого предсердия, что приводит к развитию гипертонии в сосудах малого круга кровообращения и увеличению давления в правом желудочке [2, 3].

Таким образом, АН представляет собой распространенное нарушение функции АК, частота которого варьирует в зависимости от этиологических факторов. Развитие АН сопровождается многообразными изменениями гемодинамики с прогрессирующим увеличением перегрузки ЛЖ объемом, возникновением его дилатации и эксцентрической гипертрофии, а в последующем — формированием систолической и диастолической дисфункции ЛЖ. Эти процессы лежат в основе развития застойной сердечной недостаточности, а также нарушений коронарного кровообращения,

что существенно ухудшает прогноз. Прогнозирование характера течения АН и установление тактики консервативного и/или оперативного лечения должны базироваться на

оценке гемодинамических нарушений с детальным установлением особенностей их патофизиологии, включая характер нарушений структуры и функции АК и ЛЖ.

Список литературы

1. *Desmond G.* Diseases of the cardiac valves. Avon: The Bath press, 1989: 121–141.
2. *Otto C.M.* Valvular Heart Disease. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999: 265–295.
3. *Bonow R.O.* Chronic Aortic Regurgitation. Valvular Heart Disease. Ed. by J. S. Alpert, J.E. Dalen, S.H. Rahimtoola. Philadelphia: LWW, 2000: 245–268.
4. *Lindroos M., Kupari M., Heikkila J. et al.* Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21: 1220–1225.
5. *Singh J.P., Evans J.C., Levy D. et al.* Prevalence and Clinical Determinants of Mitral, Tricuspid and Aortic Regurgitation (The Framingham Heart Study). *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 897–902.
6. *Моррис Д.К.* Пороки аортального клапана. Клиническая кардиология. Под ред. Р. К. Шлант, Р. В. Александер. М.–СПб., 1998: 169–177.
7. *Aronow W.S., Ahn C., Kronzon I.* Prevalence of echocardiographic findings in 554 men and 1243 women aged >60 years in a long-term health care facility. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 379–380.
8. *Edwards W.D.* Surgical pathology of the aortic valve. Pathology of the heart and great vessels. Ed. by B. F. Waller. N. Y.: Churchill Livingstone, 1988: 43–100.
9. *Bondermann D., Gharehbaghi-Schnell E., Wollenek G. et al.* Mechanisms Underlying Aortic Dilatation in Congenital Aortic Valve Malformation. *Circulation* 1999; 99: 2138–2143.
10. *Carabello B.A., Crawford F.A.* Valvular heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 32–41.
11. *Duran A.C., Frescura C., Sans-Coma V. et al.* Bicuspid Aortic Valves in Hearts with Other Congenital Heart Disease. *J. Heart Valve Dis.* 1995; 4: 581–590.
12. *Waller B.F., Taliario C.P., Dickos D.K. et al.* Rare or Unusual Causes of Chronic, Isolated, Pure Aortic Regurgitation. *Clin. Cardiol.* 1995; 13: 577–581.
13. *Greenberg B.H.* Congestive heart failure as a consequence of valvular heart disease. *Congestive Heart Failure. Pathophysiology, Diagnosis and Comprehensive Approach to Management.* Ed. by J. D. Hosenprud, B. H. Greenberg. N.Y., 1994: 628–644.
14. Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: Executive Summary. *Circulation* 1998; 98: 1949–1984.
15. *Смирнов А.Д., Ловагин Е.В.* Работа изгнания левого желудочка при митральных и аортальных пороках. *Кардиол.* 1982; 22, 8: 107–110.
16. *Маколкин В.И.* Трудности и ошибки в диагностике аортальных пороков сердца. *Кардиол.* 1993; 7: 70–75.
17. *Рабкин И.Х., Константинов Б.А., Ткаченко В.М. и др.* Сократительная функция миокарда левого желудочка у больных с изолированным поражением аортального клапана. *Кардиол.* 1984; 24, 8: 67–73.
18. *Shah P.M.* Left Ventricular Function in Valvular Heart Disease: Invasive and Non-invasive Assessment of Left Ventricular Function. *J. Heart Valve Dis.* 1995; 4 (Suppl. II): 140–144.
19. *Анохин В.Н., Клейменова Е.Б., Полубенцева Е.И.* Оценка диастолической функции левого желудочка у больных с аортальными пороками. *Тер. архив* 1990; 62, 8: 96–101.
20. *Молдоташев И.К., Жумабекова Б.Ж.* Функциональное состояние левых отделов сердца при различной степени аортальной регургитации. *Кардиол.* 1989; 29, 6: 68–71.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ХРОНІЧНОЇ АОРТАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

А.І. Дядик, А.Е. Багрій, І.А. Лебідь, Л.С. Холопов, О.В. Самойлова, В.О. Гайдуков

Викладено сучасні погляди на питання етіології та епідеміології хронічної аортальної недостатності. Обговорюються патофізіологічні механізми розвитку цієї вади серця. Особлива увага приділена порушенням систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка при хронічній недостатності аортального клапана.

Ключові слова: хронічна аортальна недостатність, патофізіологія, порушення функції лівого шлуночка.

PATHOPHYSIOLOGY OF CHRONIC AORTIC REGURGITATION

A.I. Dyadyk, A.E. Bagriy, I.A. Lebed, L.S. Kholopov, O.V. Samoilo, V.O. Gaydukov

Modern questions concerning epidemiology, etiology and pathophysiology of chronic aortic regurgitation are presented in this review. Pathophysiologic mechanisms in this valve disorder are also described. Special attention is devoted to systolic and diastolic dysfunction in chronic aortic regurgitation.

Key words: chronic aortic regurgitation, pathophysiology, dysfunction of left ventricular.

ПОШИРЕНІСТЬ І КЛІНІКО-ГЕМОДИНАМІЧНІ ПРЕДИКТОРИ МИГОТЛИВОЇ АРИТМІЇ У ХВОРИХ З ДИЛАТАЦІЙНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ

В.Й. Целуйко, А.В. Ягенський, Л.М.Кремень*

*Харківська медична академія післядипломної освіти
* Луцька міська клінічна лікарня*

Досліджено 65 пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП) віком ($47,6 \pm 13,0$) років. Середній показник функціонального класу серцевої недостатності склав $3,00 \pm 0,88$. Миготлива аритмія (МА) була виявлена у 32 хворих з ДКМП (49,2 %): постійна форма — у 30 (46,2 %), пароксизмальна — у 2 (3,1 %). Хворі з МА були вірогідно старшими та мали більші розміри обох передсердь у порівнянні з пацієнтами без МА. Істотних відмінностей між групами у розмірах шлуночків, важкості серцевої недостатності не виявлено. При проведенні множинного логістичного аналізу незалежними предикторами МА виявились вік і передньозадній розмір лівого передсердя.

Ключові слова: миготлива аритмія, дилатаційна кардіоміопатія, ехокардіографія.

Миготлива аритмія (МА) виявляється у 18–41 % хворих з дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП) [1–3]. Разом з тим, дані літератури щодо чинників, пов'язаних з наявністю МА, недостатні та суперечливі [3]. Тому метою даного дослідження було вивчення частоти виникнення МА та визначення клініко-гемодинамічних чинників, пов'язаних з її наявністю у хворих з ДКМП.

Матеріал і методи. Обстежено 65 пацієнтів з ДКМП — 52 чоловіки та 13 жінок, середній вік яких склав ($47,6 \pm 13,0$) років. Важкість серцевої недостатності (СН) оцінювали за класифікацією NYHA. Середній показник функціонального класу (ФК) СН складав $3,00 \pm 0,88$. СН I ФК виявлена у 4 хворих (6,2 %), II ФК — у 13 (20 %), III ФК — у 27 (31,5 %) і IV ФК — у 21 (32,3 %).

Оцінку гемодинаміки проводили за допомогою доплер-ехокардіографії на ультразвукових апаратах «Siemens SL1» (Німеччина) і «Toshiba 38SSD» (Японія). Застосовували датчики з частотою 2,5 і 3,5 МГц. Вимірювали розміри лівого шлуночка (ЛШ), товщину стінки ЛШ, передньозадній розмір лівого передсердя (ЛП) і правого шлуночка (ПШ). Для оцінки ремоделювання ЛШ запропоновано індекс дилатації (ІД) — кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ/(товщина міжшлуночкової перегородки + товщина задньої стінки ЛШ). Індекс маси міокарда (ІММ) ЛШ розраховувався за R.V. Devereux. За формулою площа — довжина розраховувались об'єми лівого та правого передсердь і обчислювався сумарний об'єм передсердь.

Одержані дані статистично обробляли. Вірогідність різниці між параметрами встанов-

лювали за допомогою критерію Стьюдента, Манна-Уїтні, а також χ^2 . Взаємозв'язок між наявністю МА та окремими параметрами оцінювали з використанням рангового кореляційного аналізу Спірмена та логістичної регресії. Для визначення незалежних предикторів МА проводили покроковий множинний логістичний регресивний аналіз, у модель якого включали параметри, що вірогідно асоціювались з МА при уніваріантному логістичному аналізі. Для визначення внеску кожного з параметрів розраховували відношення шансів (OR). Вірогідною вважалась різниця при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. МА була виявлена у 32 хворих з ДКМП (49,2 %), із них постійна форма (ПостМА) зареєстрована у 30 (46,2 %), пароксизмальна (ПарМА) — у 2 (3,1 %) хворих. Розподіл пацієнтів з ДКМП за важкістю СН і наявністю МА наведено в табл. 1. Тривалість захворювання склала ($3,85 \pm 2,38$) років у пацієнтів з ПостМА; ($4,06 \pm 3,84$) років з ПарМА та ($3,04 \pm 2,75$) років при відсутності МА (різниця між групами невірогідна). Тривалість ПостМА в середньому склала ($2,91 \pm 1,98$) років. У одного пацієнта з ПарМА пароксизми виникали протягом 10 років, у іншого перший документований пароксизм виник за 3 місяці до включення в дослідження.

Серед пацієнтів з ДКМП і МА значно переважали чоловіки — 29 з 32 хворих (90,6 %), тоді як в групі з синусовим ритмом ця перевага не була такою значною — 23 чоловіки (69,7 %). Однак йдеться лише про тенденцію, оскільки різниця між групами в розподілі за статтю виявилась невірогідною ($p = 0,07$). Ра-

Таблиця 1. Розподіл хворих з ДКМП за важкістю серцевої недостатності та наявністю миготливої аритмії (МА)

ФК СН	Кількість хворих, абс. ч. (%)				
	загальна	без МА	МА загалом	ПарМА	ПостМА
I	4	3 (75,0)	1 (25,0)	0	1 (25,0)
II	13	10 (76,9)	3 (23,1)	0	3 (23,1)
III	27	9 (33,3)	18 (66,7)	0	18 (66,7)
IV	21	11 (52,4)	10 (47,6)	2 (9,5)	8 (38,1)
Усього	65	33 (50,8)	32 (49,2)	2 (3,1)	30 (46,2)

зом з тим, зареєстрована хоча і слабка, але вірогідна позитивна кореляція між чоловічою статтю та наявністю МА ($r = 0,26$; $p < 0,05$). Наявність ПостМА не корелювала зі статтю.

Порівняльні дані основних клініко-гемодинамічних параметрів хворих з МА й синусовим ритмом наведені в табл. 2. Оскільки ПарМА була зареєстрована лише у двох хворих, адекватне з статистичної точки зору порівняння їх з іншими хворими провести неможливо.

Отже, основна відмінність між групами була в розмірах передсердь та у віці. Ця теза була підтверджена і при проведенні кореляційного аналізу. Кореляційні зв'язки між наявністю ПостМА та віком, ПЗР ЛП, об'ємом ПП і сумарним об'ємом передсердь виявились не дуже сильними, але вірогідними.

Усі названі параметри були включені в модель множинної логістичної регресії. Незалежними предикторами МА (постійної та пароксизмальної) виявились вік ($OR = 1,06$;

Таблиця 2. Середні значення та коефіцієнти кореляції основних клініко-гемодинамічних параметрів у залежності від наявності та форми миготливої аритмії у хворих з ДКМП

Показник	СР (n = 33)	ПарМА (n = 2)	ПостМА (n=30)	
			M±σ	r
Вік, роки	44,2±10,7	50,0±21,2	53,4±11,4**	0,35**
ФК	2,85±1,0	4,0	3,10±0,71	0,08
ПЗР ЛП, мм	45,8±7,3	59,5±6,4	51,5±6,4**	0,31 [#]
Об'єм, мл				
ЛП	78,7±30,5	116,5±27,6	98,5±42,9*	0,17
ПП	56,5±23,5	110,0±66,5	85,3±45,9**	0,40***
ПП+ЛП	135,2±47,5	226,5±94,0	183,8±83,4**	0,31 [#]
КДР, мм	68,5±6,0	71,0	67,6±6,5	-0,10
ІММ ЛПШ, мг/м ²	188,0±54,8	191,0±9,1	185,0±46,4	-0,06
ІД	3,20±0,81	3,53±0,43	3,04±0,61	-0,19
ПЗР ПШ, мм	29,3±6,2	29,0±2,8	30,7±5,0	0,11

Примітки: 1. Умовні позначення: r — коефіцієнти рангової кореляції між параметром і наявністю МА; ПЗР — передньозадній розмір (інші — див. у тексті).

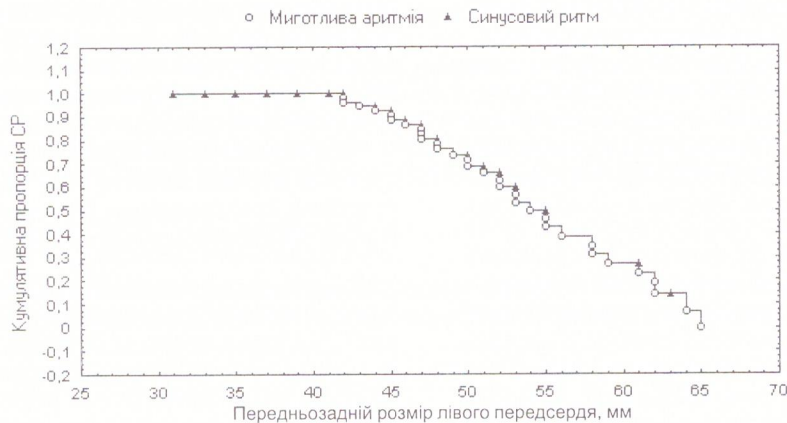
2. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ у порівнянні з синусовим ритмом; [#] $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ для коефіцієнтів кореляції.

Як видно з табл. 2, пацієнти з ПостМА були істотно старшими, мали більший передньозадній розмір ЛП та його об'єм, а також об'єм правого передсердя (ПП) і сумарний об'єм передсердь. Розміри ЛПШ, ФВ, ІММ ЛПШ та ПШ істотно не різнилися між групами. Не була зафіксована і відмінність у важкості СН між групами — показник ФК був приблизно однаковим.

$p < 0,05$) та передньозадній розмір ЛП ($OR = 1,12$; $p < 0,05$). Єдиним незалежними предиктором ПостМА при ДКМП виявився вік ($OR = 1,06$; $p < 0,05$). Ще одним чинником, визначеним моделлю в якості незалежного предиктора ПостМА, був об'єм ПП ($OR = 1,02$), але він не досяг ступеня вірогідності ($p = 0,07$).

Для встановлення залежності виникнення МА від зростання передньозаднього розмі-

ру ЛП були проаналізовані криві Kaplan-Meier. В якості терміну виживання використовували передньозадній розмір ЛП, а кумулятивну пропорцію виживання замінили на кумулятивну пропорцію збереженого синусового ритму. Зростання передньозаднього розміру ЛП закономірно супроводжується виникненням ПостМА (рисунок). При цьому так звана медіана збереженого синусового ритму (розмір чи об'єм передсердя, при якому кумулятивна пропорція пацієнтів з синусовим ритмом складає половину) для передньозаднього розміру ЛП склала 53,9 мм, для об'єму ЛП — 102,3 мл, для об'єму ПП — 85,7 мл, для сумарного об'єму передсердь — 188,2 мл.



Кумулятивна пропорція синусового ритму в залежності від передньозаднього розміру лівого передсердя у хворих з ДКМП

ПостМА не рееструвалася при передньозадньому розмірі ЛП менше 42 мм, об'ємі ЛП менше 44 мл, об'ємі ПП менше 40 мл та сумарному об'ємі передсердь менше 86 мл. З іншого боку, при розмірі ЛП, який перевищував 64 мм, об'ємі ЛП, більшому ніж 130 мл, об'ємі ПП, більшому ніж 120 мл, та сумарному об'ємі передсердь, більшому ніж 249 мл, у жодного хворого не було виявлено синусового ритму.

Отже, при ДКМП наявність МА визначається розмірами передсердь, а не шлуночків. Із збільшенням передсердь ймовірність МА поступово зростає. Питання про взаємозв'язок між збільшенням ЛП і наявністю МА дебатуються тривалий час. Те, що такий зв'язок існує, не викликає сумнівів. Втім, основне питання про першопричину — чи є поява МА наслідком збільшення ЛП, чи, навпаки, тривале існування МА викликає розширення передсердя? У багатьох випадках поступове збільшення ЛП призводить до виникнення МА при досягненні певного критичного рівня. Найбільш вагомими доказами цього є результати Фремінгемського дослідження і *Cardiovascular Health Study*, в яких збільшення передньозаднього розміру ЛП супроводжувалось значним зростанням ризику МА [4, 5]. Вва-

жається, що розтягнення міокарда передсердь супроводжується істотними гістологічними й електрофізіологічними змінами, що, врешті, і призводить до виникнення МА. У той же час сама МА є незалежним предиктором збільшення ЛП [6]. Можливість збільшення ЛП внаслідок тривалого існування МА підтверджується і тим фактом, що у більшості пацієнтів після відновлення синусового ритму передньозадній розмір ЛП істотно зменшується [7]. Отже, взаємозв'язок розмірів передсердь і МА є досить складним, і питання про першопричину повинно вирішуватись індивідуально.

Іншим, не менш важливим параметром, асоційованим з наявністю МА, виявився вік.

Значення віку в генезі МА при ДКМП однозначно оцінити важко. Відомо, що з віком ризик МА значно зростає навіть у осіб без явної серцево-судинної патології [8]. Не виключено, що частина пацієнтів з ДКМП старшого віку мала так звану «тахікардіоміопатію» — ДКМП внаслідок тривало існуючої тахікардії [9], оскільки у більшості пацієнтів ПостМА за тривалий час до включення в дослідження оцінити внесок самої МА в прогресування дилатації та СН було неможливо. Цей факт, старший вік та істотне збільшення передсердь обмежували можливості відновлення синусового ритму у таких хворих. Не було знайдено підтвердження тези про те, що однією з причин більш частого виявлення МА в осіб старшого віку може бути більш швидке прогресування дилатації порожнин і клінічних проявів СН внаслідок менших компенсаторних можливостей — вік не корелював ні з КДР ЛП, ні з ФК. Більше того, спостерігалась помірна зворотна кореляція між віком та індексом дилатації ЛП ($r = -0,30$; $p < 0,05$). Разом з тим, вік корелював з передньозаднім розміром і об'ємом ЛП (відповідно $r = 0,36$; $p < 0,05$ та $r = 0,30$; $p < 0,01$). Отже, не виключено, що саме вікові дегенеративні зміни

а передсердь логічними й що, врешті, У той же час ором збільшення ЛП А підтверд ості пацієнт итму перед шуюється [7]. едсердь і МА ершоприв ідуально. а параметром, явився вік.

міокарда передсердь на фоні об'ємного їх переваження і сприяють виникненню МА.

Висновки

При ДКМП миготлива аритмія (МА) виникає досить часто (у 49,2 % пацієнтів), при цьому переважає постійна її форма.

Список літератури

1. Deedwania P.C., Singh B.N., Ellenbogen K. et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1998; 98: 2574–2579.
2. Grimm W., Glaveris C., Hoffmann J. et al. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: design and first results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 1998; 11, 2: 2551–2556.
3. Takarada A., Kurogane H., Hayashi T. et al. Prognostic significance of atrial fibrillation in dilated cardiomyopathy. *Jpn. Heart. J.* 1993; 34: 749–758.
4. Psaty B.M., Manolio T.A., Kuller L.H. et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96: 2455–2461.
5. Vaziri S.M., Larson M.G., Benjamin E.J. et al. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 89: 724–730.
6. Dittrich H.C., Pearce L.A., Asinger R.W. et al. Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: an echocardiographic study. *Amer. Heart J.* 1998; 137: 494–499.
7. Klein A.L., Grimm R.A., Black I.W. et al. Cardioversion guided by transesophageal echocardiography: The ACUTE pilot study, a randomized controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1997; 126: 200–209.
8. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001; 285: 2370–2375.
9. Redfield M.M., Kay G.N., Jenkins L.S., Mianulli M., Jensen D.N., Ellenbogen K.A. Tachycardia-related cardiomyopathy: a common cause of ventricular dysfunction in patients with atrial fibrillation referred for atrioventricular ablation. *Mayo Clin. Proc.* 2000; 75: 790–795.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ У БОЛЬНЫХ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

В.И. Целуйко, А.В. Ягеньский, Л.Н. Кремень

Исследовано 65 больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) — 52 мужчины и 13 женщин в возрасте ($47,6 \pm 13,0$) лет. Средний показатель функционального класса сердечной недостаточности составил $3,00 \pm 0,88$. Мерцательная аритмия (МА) была диагностирована у 32 больных с ДКМП (49,2 %): постоянная форма — у 30 (46,2 %), пароксизмальная — у 2 (3,1 %). Больные с МА оказались достоверно старше и имели большие размеры обоих предсердий по сравнению с группой без МА. Существенных различий между группами в размерах желудочков и тяжести сердечной недостаточности не обнаружено. При проведении множественного логистического анализа независимыми предикторами МА оказались возраст и переднезадний размер левого предсердия.

Ключевые слова: мерцательная аритмия, дилатационная кардиомиопатия, эхокардиография.

PREVALENCE, CLINICAL AND HEMODYNAMIC PREDICTORS OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH DILATED CARDIOMYOPATHY

V.I. Tseluiko, A.V. Yagensky, L.N. Kremen

Sixty-five patients with dilated cardiomyopathy (mean age ($47,6 \pm 13,0$) years) were included into the study. Atrial fibrillation (AF) was found in 32 patients with DCMP (49,2 %) — in 30 patients (46,2 %) permanent AF and in 2 patients (3,1 %) paroxysmal AF. Patients with AF were significantly older and had bigger atria. Left and right ventricular diameters as well as heart failure functional class didn't differ significantly between groups. Multiple logistic regression analysis defined only age and left atrial diameter as independent predictors of AF.

Key words: atrial fibrillation, dilated cardiomyopathy, echocardiography.

ДКМП одно що з віком в у осіб без [8]. Не вик ДКМП стар ардіоміопатію існуючої гі пацієнтів лючення в і МА в про- те можливо. збільшення ості віднов хворих. Не і про те, що влення МА ьш швидке и і клініч- і компенса- елював ні з стерігалась ж віком та і; $p < 0,05$). дньозаднім іо $r = 0,36$; же, не вик- ивні зміни

ФОРМИРОВАНИЕ АРИТМИЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ И ИХ ЛЕЧЕНИЕ

В.Н. Погорелов, В.И. Жуков

Харьковский государственный медицинский университет

Исследования больных ИБС на фоне ХОБ с ЛГ II позволили выявить тесную взаимосвязь между содержанием Ca^{2+} и изменениями в составе фосфолипидов биомембран и интенсивностью перекисного окисления липидов. Достоверное повышение содержания внутриклеточного кальция отмечалось у больных с аритмиями. Применение в терапии больных комбинации креатинфосфата с антагонистами кальция способствовало не только снижению степени легочной гипертензии и бронхообструкции, но и восстановлению ритма сердечной деятельности.

Ключевые слова: *внутриклеточный кальций, аритмии, дилтиазем, нифидипин-ретард.*

Болезни органов дыхания, в том числе хронический обструктивный бронхит (ХОБ), во многих странах мира, включая Украину, имеют тенденцию к росту, несмотря на своевременное и современное лечение. Все чаще в повседневной практике врача встречаются больные, страдающие одновременно и ИБС, и ХОБ с легочной гипертензией (ЛГ). Срыв адаптационных механизмов защиты организма имеет место при обеих патологиях. При стрессе продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сердце увеличиваются более чем в 3 раза по сравнению с другими органами, следовательно, усиливают не только коронар-спазм, но и одновременно вызывают бронхоспазм, формируют бронхообструкцию и ЛГ. Развитие синдрома «взаимного отягощения» ведет к ухудшению функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем с последующей трансформацией точечного некроза в сливной, способствуя развитию миокардиодистрофии и эктопии [1, 2]. У больных хроническим легочным сердцем стойкая артериальная гипоксемия вызывает ишемию миокарда, которая сопровождается снижением уровня креатинфосфата, АТФ и других макроэргов. Дальнейшее снижение уровня макроэргических соединений при прогрессировании зоны ишемии и /или некроза способствует разобщению окисления с фосфорилированием и накоплению кальция в митохондриях кардиомиоцитов, который усиливает разобщение. Этот процесс является энергозависимым: вся энергия дыхания тратится на транспорт кальция, а не на образование макроэргических соединений, и тем самым она способствует дальнейшему расширению зоны ишемии. В мышечной клетке, помимо Ca^{2+} -трансформирующей системы саркоплазматического

ретикулума и митохондриальной, существует Ca^{2+} -транспортирующая энергозависимая система, локализованная в плазматической мембране волокон, регулирующая концентрацию Ca^{2+} в клетке [1, 3].

Целью данной работы было изучение содержания внутриклеточного кальция, оценка антиаритмической эффективности комбинации антагонистов кальция у больных с кардиопульмональной патологией на фоне терапии креатинфосфатом.

Материал и методы. Под нашим наблюдением в ДКБ ст. Харьков находилось 65 больных (37 мужчин и 28 женщин) в возрасте (60 ± 5) лет со стенокардией III–IV ФК на фоне ХОБ с ЛГ II. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц. Исследовали состояние процессов ПОЛ и активность ферментов антиоксидантной системы (АОС). Уровень малонового диальдегида (МДА) определяли по реакции взаимоотношения с 2-ТБК. Концентрацию гидроперекиси липидов оценивали по УФ-спектру поглощения растворов липидов в метанол-гексане с коэффициентом молярной экстинкции $2,1 \times 10^5$ М/см¹. Активность глутатионредуктазы определяли по количеству восстановительного эквивалента НАДФ·Н². Активность ионотранспортирующих ферментов (Ca^{2+} - Mg^{2+} - и Na^+ - K^+ -АТФаз) определяли по величине неорганического фосфора в мембранах эритроцитов на спектрофотометре СФ-26. Спектр фосфолипидов определяли методом тонкослойной хроматографии на пластинках силуфол. Измерения Ca^{2+} проводили с помощью ионоселективных электродов на анализаторе А-643. Состояние газового состава крови оценивали по показателям напряжения углекислоты (pCO_2) и кислорода (pO_2). Кроме того, проведено ЭКГ в покое и в условиях комбинированной статодии-

намической нагрузки. Состояние сократительной функции миокарда, степень ЛГ оценивали с помощью ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ.

Результаты и их обсуждение. Выявлена тесная взаимосвязь содержания Ca^{2+} с изменениями фосфолипидного спектра биомембран и интенсивностью процессов ПОЛ. Отмечено достоверное повышение у больных внутриклеточного кальциевого пула более чем в 1,6 раза по сравнению с контрольной группой. Интенсификация свободнорадикального окисления липидов характеризовалась приростом содержания молекулярных продуктов перекисидации липидов, гидроперекисей и МДА. Полученная обратная корреляционная связь между содержанием в мембранах эритроцитов МДА и гидроперекисей, с одной стороны, и уровнем в них эластических форм фосфолипидов, с другой, подтверждает повреждающее действие продуктов ПОЛ на фосфолипиды мембран клеток. Указанные сдвиги были особенно выражены у больных с аллоаритмиями и частыми приступами пароксизмальной тахикардии.

Выявлена обратная зависимость внутриклеточной концентрации Ca^{2+} от активности Ca^{2+} - и Mg^{2+} -зависимых АТФаз в эритроцитах. Установлено, что у больных с пароксизмальной тахикардией и экстрасистолией активность этих ферментов была снижена в 2,7 и 2,6 раза по сравнению с группой контроля. Уменьшение активности ферментов в 3,5 раза отмечалось при парасистолии.

Результаты данного исследования подтверждают, что аритмии являются своеобразной формой мембранной патологии [1], а причиной, обуславливающей сдвиги в клеточном метаболизме, — повышенный уровень катехоламинов [3]. Они являются источником свободных форм кислорода, способствующих активации свободнорадикального окисления липидов, лабильности лизосом, освобождению фосфолипаз и образованию изофосфолипидов [4]. Обнаруженное у больных с аритмиями накопление лизофосфатидов ведет к уменьшению уровня креатинфосфата и АТФ в миокарде и к нарушению процесса возбуждения сокращения миокарда [2]. К этому состоянию ведет также повышенное содержание внутриклеточного Ca^{2+} и, как следствие, возникновение эктопии [3, 5]. Интенсификация процессов ПОЛ и накопление МДА и гидроперекисей в клетке способствуют появлению дополнительных очагов эктопии [3, 6].

Снижение активности Na^+ - K^+ -АТФазы способствует увеличению содержания Na^+ и уменьшению уровня K^+ в клетке, изменению ее биоэлектрической активности, что ведет к падению потенциала покоя, уменьшению скорости и длительности потенциала действия [3,

5, 6]. Нарушению мембранного потенциала способствует нарушение возбудимости миокарда и формирование экстрасистол [5, 7]. Полученные данные позволили выявить мембранокальциевый механизм аритмий и обоснованно применить антагонисты кальция не только как средство, снижающее давление в легочной артерии (ЛА), но и создающее условие для восстановления электрической стабильности миокарда.

Антагонисты кальция ингибируют кальциевые каналы, ответственные за деполяризацию синоатриального (СА) и атриовентрикулярного (АВ) узла, то есть подавляют автоматизм, увеличивают рефрактерность. Они эффективны при аритмиях реэнтри с вовлечением АВ-узла. Антагонист кальция (АК) дилтиазем обладает отрицательным инотропным эффектом, вызывает брадикардию и, возможно, ухудшает функцию миокарда, поэтому комбинация его с нифедипином нивелирует побочные эффекты.

Применяемый ранее в терапии ЛГ нифедипин достоверно снижал давление в ЛА, но побочные эффекты ограничивали его терапевтическую ценность [7]. В связи с этим возникла необходимость в комбинировании различных классов АК-дилтиазем с нифедипином и особенно с его ретардной формой для устранения побочных эффектов [6, 7].

Больных в количестве 65 чел. разделили на две репрезентативные группы. В первую вошли 30 больных, получавших нифедипин в дозе 20–40 мг и дилтиазем 180 мг в сутки; во вторую — 35 больных, получавших нифедипин-ретард 20 мг утром и дилтиазем по 60 мг в обед и вечером. Комбинация антагонистов кальция проводилась на фоне общепринятой терапии с включением экзогенного креатинфосфата в суточной дозе 2 г, который вводили в/в капельно, медленно на 50 мл изотонического раствора натрия хлорида. Контролем служили 30 аналогичных больных, принимавших ранее нифедипин в эквивалентной дозе [7]. После проведенного лечения выраженное антиангинальное действие отмечалось на 2–3-и сутки, что сопровождалось увеличением порога физической нагрузки без заметного для больного прироста пульса и системного АД. Стабильное снижение давления в ЛА отмечалось на 6-е сутки комбинированного приема АК. Параллельно с этим отмечалось снижение степени бронхообструкции и восстановление ритма сердечной деятельности у больных обеих групп.

Таким образом, у больных с кардиопульмональной патологией на фоне ишемии происходит разобщение окисления с фосфорилированием, усиление ПОЛ и возникновение метаболических повреждений, приводящих к

нарушению кальциевого гомеостаза и, как следствие, к электрической нестабильности миокарда. Комбинированная терапия АК на фоне комплексной терапии с включением эк-

зогенного креатинфосфата создает благоприятные условия для восстановления ритма сердечной деятельности и стабилизации ангиального синдрома.

Список литературы

1. Журавлев А.И. Биоантиоксиданты в регуляции метаболизма в норме и патологии. М., 1982: 3-36.
2. Дуков Л.Г., Борохов А.И. Диагностика и лечение болезней органов дыхания в аспектах диагностики и лечебно-тактических ошибок. Смоленск: Русич, 1996. 543 с.
3. Денисов В.М., Рукавишников С.М., Жуков В.Н. Биохимия миокарда, поврежденного адреналином. Харьков: РИП «Оригинал», 1998. 184 с.
4. Жлоба А.А. Активные формы кислорода (АФК) при сердечно-сосудистой патологии. Артериальная гипертензия 2000; 6, 2: 59-67.
5. Скулачев В.П. Биохимия мембран. М.: Высшая школа, 1989. 271 с.
6. Гацура В.В. Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда. М.: Антекс, 1993. 254 с.
7. Погорелов В.Н., Латогуз И.К., Кучеренко О.Д. Влияние комбинированной терапии антагонистов кальция на гемодинамику больных хроническим легочным сердцем. Врач. практика 2000; 5: 73-77.

ФОРМУВАННЯ АРИТМІЙ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ЛЕГЕНЕВИМ СЕРЦЕМ І ЇХ ЛІКУВАННЯ В.М. Погорелов, В.І. Жуков

Дослідження 65 хворих ІХС на тлі ХОБ із ЛГ II дозволили виявити тісний взаємозв'язок між вмістом Ca^{2+} і змінами у складі фосфоліпідів біомембран і інтенсивністю перекисного окиснення ліпідів. Вірогідне підвищення вмісту внутрішньоклітинного кальцію відмічалось у хворих з аритміями. Застосування в терапії хворих комбінації креатинфосфату з антагоністами кальцію сприяло не тільки зниженню ступеня легеневого тиску і бронхообструкції, а й відновленню ритму серця у хворих кардіопульмональною патологією.

Ключові слова: внутрішньоклітинний кальцій, аритмії, дилтіазем, ніфідипін-ретард.

MAKING OF ARRHYTHMIAS AT PATIENTS WITH CHRONIC PULMONARY HEART AND ITS MANAGEMENT V.N. Pogorelov, V.I. Zhukov

The research of 65 patients suffering from ischemic disease of heart on the ground of chronic obstructive bronchitis and pulmonary hypertension permitted to reveal correlation between the contents Ca^{2+} and changes in a composition of biomembraneous phospholipids and intensity of peroxide lipid oxidation. The authentic increase of the contents intracellular calcium was particularly marked at the patients with alloarrhythmia. Using the combination of calcium antagonists in treatment of patients promoted not only the decrease of systolic pressure and bronchodilatation but also restoration of cardiac rhythm in patients.

Key words: intracellular Ca, arrhythmias, diltiazemum, nifedipinum.

НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СТРУКТУРНЫХ НАРУШЕНИЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В АРИДНОЙ ЗОНЕ

М.М. Беркеліева

Институт терапии АМН Украины, г. Харьков

Представлены результаты исследования роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы крови в развитии гипертрофии левого желудочка при гипертонической болезни в аридной зоне. Установлено, что с повышением активности ренин-ангиотензиновой системы и степени выраженности гипертрофии инерционность сосудистого тонуса к антигипертензивной терапии увеличивается.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, аридная зона, гипертрофия левого желудочка, ренин, альдостерон.

К аридной зоне (АЗ) относят регионы с небольшим количеством осадков (менее 200 мм в году) и высокой температурой окружающего воздуха в летние и частично осенне-весенние месяцы, что обуславливает сухой и жаркий климат. Адаптация организма человека к таким условиям происходит в тесной взаимосвязи процессов терморегуляции и ауторегуляции кровообращения [1], в которых важную физиологическую функцию выполняют нейрогуморальные механизмы регуляции артериального давления (АД). Соответствующие сдвиги их показателей активности проявляются в патогенезе и течении гипертонической болезни [2].

Физиологическая роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) крови проявляется в изменениях комплекса функциональных особенностей сердца: сужении коронарных сосудов, увеличении сократительной способности сердца, миокардиальном фиброзе и возникновении аритмий при ишемии [3, 4]. Тот факт, что ангиотензин II вызывает интенсивное сужение коронарных артерий, занимает центральное место в патогенезе левожелудочковых нарушений. Воздействие ангиотензина II на сердечную функцию осуществляется как непосредственно — активизацией ангиотензиновых рецепторов миоцитов и коронарных сосудов, так и косвенно — ускорением освобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний. Установлено, что ангиотензин II избирательно усиливает рост и пролиферацию культивируемых сосудистых миоцитов, растущих в сыворотке [5], участвует в синтезе белка, росте клеток и развитии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), которая проявляется как адаптационная реакция миокарда на повышение нагрузки при гипертонической болезни (ГБ),

особенно в периоды развития кризов. В то же время она считается прогностически неблагоприятным признаком [6], поскольку у больных ГБ с выраженной ГЛЖ заболевание протекает значительно тяжелее, чем без ГЛЖ. Это обстоятельство свидетельствует о том, что степень воздействия нейрогуморальных факторов на течение ГБ будет зависеть от степени выраженности ГЛЖ.

Целью работы было установление связи ГЛЖ с функциональной активностью РААС у больных ГБ с кризовым течением в АЗ.

Материал и методы. Обследованы 80 больных ГБ с кризовым течением I и II стадии молодого и среднего возраста, средний возраст (52,3±3,4) года, проживающих в г. Ашхабаде (Туркменистан). Определяли активность ренина и концентрацию альдостерона в плазме радиоиммунологическими методами, описанными в методическом руководстве фирмы «Sea-Ire-Sorin» (Франция), прилагаемом к наборам реактивов. Также определяли эхокардиографические параметры левого желудочка: массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ). Параметры ГЛЖ определяли один раз — в день поступления; активность ренина и концентрацию альдостерона — дважды — в 1-й и 7–10-й дни лечения. Контрольную группу составили 40 здоровых людей, их средний возраст (36,4±4,2) года.

Результаты исследований. Больных разделили на три группы в зависимости от наличия и степени ГЛЖ: с отсутствием, умеренной и выраженной ГЛЖ. Больные с показателями ТМЖП и ТЗСЛЖ 0,6–1,0 см и ММЛЖ < 150 г отнесены к 1-й группе; соответственно 1,1–1,3 см и 150–200 г — ко 2-й и свыше 1,3 см и 200 г — к 3-й. Такая классификация

соответствует общепринятой [7]. Усредненные синхронные данные параметров ГЛЖ и активности гуморальных факторов плазмы крови в период развития гипертонических кризов, полученные у одних и тех же больных, представлены в таблице.

Параметры гипертрофии левого желудочка и уровня АД в зависимости от воздействия ренина и альдостерона плазмы у больных гипертонической болезнью трех групп в момент кризов

Параметр	ГЛЖ отсутствует	Умеренная ГЛЖ	Выраженная ГЛЖ
Количество больных	19	33	28
Средний возраст	37,8±3,5	51,1±4,2	51,0±5,1
САД, мм рт. ст.	156±4	171±6	175±3
ДАД, мм рт. ст.	104±5	105±3	105±4
ММЛЖ, г	136±6	175±4	270±4
ТМЖП, см	1,06±0,02	1,24±0,02	1,51±0,02
ТЗСЛЖ, см	1,08±0,02	1,27±0,03	1,57±0,03
Активность ренина, нг/л·с	3,44±0,09	1,53±0,07	1,96±0,05
Альдостерон, нг/л	248±7	315±6	233±5

Примечание. $p < 0,01$.

Данные изменения активности ренина и концентрации альдостерона в результате антигипертензивной терапии за первые 7–8 дней представлены на рис. 1. Как видно из рис. 1, изменения параметров синхронны. Данные об изменениях уровня АД в зависимости от выраженности ГЛЖ представлены на рис. 2. Несмотря на высокие показатели степени ГЛЖ у больных 3-й группы, уровень АД от 1-й группы к 3-й изменяется не столь заметно. Причина возможно в том, что в 3-й группе в наибольшем количестве представлены больные ГБ в сочетании с ИВС и выраженными проявлениями атеросклероза. В этих условиях адаптационная реакция, проявляемая в развитии ГЛЖ, ориентирована на преодоление периферического сосудистого сопротивления.

Обсуждение результатов. Выявлено, что у 1-й группы, которую в основном составляют больные ГБ I стадии молодого возраста, в период гипертонических кризов активность ренина очень высокая — $(3,44 \pm 0,09)$ против $(0,46 \pm 0,06)$ нг/л·с у здоровых. Концентрация

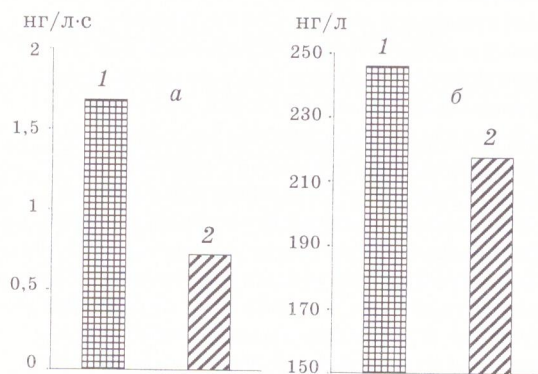


Рис. 1. Активность ренина (а) и концентрации альдостерона (б) в плазме крови до (1) и после (2) лечения гипертонической болезни

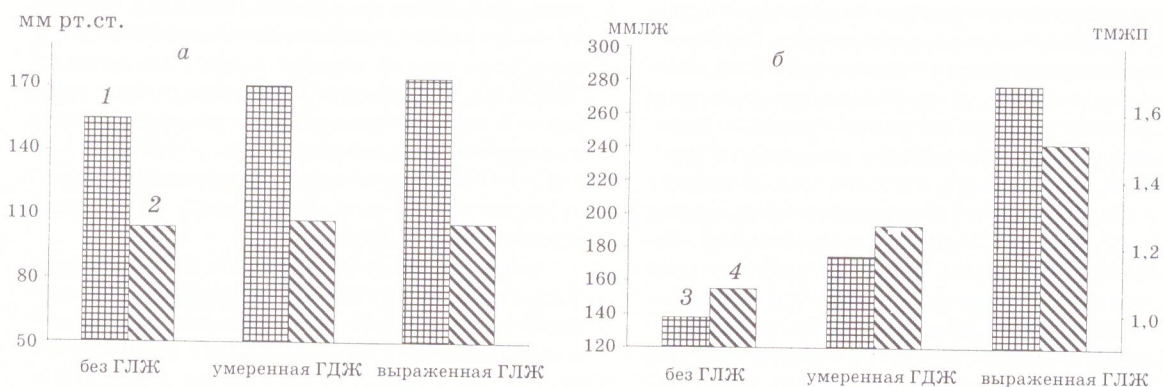


Рис. 2. Взаимосвязь между изменениями уровня артериального давления (а) и показателями гипертрофии миокарда (б) в зависимости от выраженности ГЛЖ: 1 — систолическое АД; 2 — диастолическое АД; 3 — ММЛЖ; 4 — ТМЖП

альдостерона в плазме крови также превышает норму в 1,4 раза. Компенсаторное повышение альдостерона у больных всех трех групп ориентировано на задержку выхода натрия с потом из плазмы в условиях ауторегуляции кровообращения в аридной зоне с сухим и жарким климатом [2]. По величине активности ренина можно судить о степени активности РААС крови в целом, поскольку активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) почти всегда выше нормы для здоровых людей. Ангиотензиновый механизм поддерживает наблюдаемый рост альдостерона, обусловленный климатопатологическим процессом.

Несмотря на относительно благоприятное течение ГБ у пациентов 1-й группы с невыраженными колебаниями АД в ходе лечения по сравнению с двумя другими группами, достаточно высокая активность ренина, характерная в целом для аридной зоны, создает предпосылки для усиления развития ГЛЖ по мере стабилизации ГБ в среднем и пожилом возрасте. Так, во 2-й группе больных (средний возраст $(51,1 \pm 4,2)$ года) с умеренной ГЛЖ активность ренина превышает норму в 3,3 раза, хотя по сравнению с 1-й группой она несколько снижена. Уровень альдостерона выше, чем в 1-й группе. В 3-й группе больных ГБ II стадии активность ренина вновь повышается, уровень альдостерона несколько снижен по сравнению со 2-й, но значительно выше, чем в контрольной группе [(165 ± 10) нг/л, $p < 0,1$].

В общей выборке более чем у 75 % больных наблюдалась умеренная или выраженная ГЛЖ. У оставшейся части больных отмечалась тенденция к развитию ГЛЖ с повышением активности ренина. Результаты свидетельствуют о наличии прямой связи между развитием ГЛЖ и физиологическим воздействием

ангиотензина II. Отмечается положительная корреляция между изменением активности ренина и ММЛЖ ($r = +0,46$).

Средневзвешенные по всем трем группам значения уровня АД и активности ренина и альдостерона в результате антигипертензивной терапии синхронно уменьшаются соответственно от $(194 \pm 3)/(107 \pm 2)$ мм рт. ст., $(1,66 \pm 0,08)$ нг/л·с, (240 ± 7) нг/л в момент кризов до $(154 \pm 3)/(88 \pm 2)$ мм рт. ст., $(0,68 \pm 0,09)$ нг/л·с, (170 ± 4) нг/л на 5-й день стационарного лечения. Результаты свидетельствуют об очевидной ангиотензиновой природе гипертонических кризов в аридной зоне.

Подтверждается общепринятая закономерность обратной (отрицательной) связи между показателями активности ренина и альдостерона. Активность ренина ослабляется при стабилизации ГБ по сравнению с ее величиной при ГБ I стадии. Степень выраженности ГЛЖ внутри стабильной стадии зависит от уровня активности ренина в плазме крови: чем выше активность ренина, тем выраженнее ГЛЖ.

Выводы

С повышением уровня активности ренин-ангиотензиновой системы крови и степени выраженности ГЛЖ инерционность сосудистого тонуса к антигипертензивной терапии увеличивается.

Условия развития ГЛЖ у больных гипертонической болезнью в аридной зоне обеспечиваются высокой активностью ренина и быстрым накоплением ангиотензина II в крови во время гипертонических кризов в I стадии ГБ. Компенсаторное повышение содержания альдостерона в плазме крови у больных гипертонической болезнью в аридной зоне способствует развитию кризов и ГЛЖ.

Список литературы

1. Rowell L.B. Cardiovascular aspects of human thermoregulation. *Circ.Res.* 1983; 52, 4: 367–379.
2. Малая Л.Т., Беркелієва С.Ч. Нейрогуморальные системы в патогенезе, диагностике и лечении гипертонической болезни. Ашхабад: Ылым, 1993. 264 с.
3. Sadoshima J., Izuma S. Molecular characterization of angiotensin II induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. *Circ Res.* 1993; 73: 413–423.
4. Krajcar M., Heusch G. Local and neurohumoral control of coronary blood flow. *Angiotensin and the heart. Supplement to Basic Research in Cardiology.* 1993; 88: 25–42.
5. Rosendorf C. The renin-angiotensin system and vascular hypertrophy. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 803–812.
6. Funck R.C., Wilke A., Rupp H. Cardiac structure-function relationship and the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive heart disease. *Herz.* 1995; 5: 330–339.
8. Филатова Н.П., Савина Л.В. Гипертрофия миокарда левого желудочка у больных с артериальной гипертензией: Клинические особенности и прогностическое значение. *Кардиология* 1993; 6: 34–38.

НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ ПРОЯВИ СТРУКТУРНИХ ПОРУШЕНЬ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБІ В АРИДНІЙ ЗОНІ

М.М. Беркелієва

Подано результати дослідження ролі ренин-ангіотензин-альдостеронової системи крові у розвитку гіпертрофії лівого шлуночка при гіпертонічній хворобі в аридній зоні. Встановлено, що з підвищенням активності ренин-ангіотензинової системи і ступеня виразності гіпертрофії інерційність судинного тонусу до антигіпертензивної терапії збільшується.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, аридна зона, гіпертрофія лівого шлуночка, ренін, альдостерон.

NEUROHUMORAL MANIFESTATIONS OF LEFT VENTRICULAR STRUCTURAL DISORDERS AT ESSENTIAL HYPERTENSION IN ARID ZONE

M.M. Berkelieva

It is investigated the role of renin-angiotensin-aldosterone system in the left ventricular hypertrophy at essential hypertension in arid zone. The increase of RAS activity and degree of left ventricular hypertrophy is the course of the stability to antihypertensive therapy.

Key words: essential hypertension, arid zone, left ventricular hypertrophy, renin, aldosterone.

СТРУКТУРНЫЕ НАРУШЕНИЯ АППАРАТА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ПРИ ЕГО ПРОЛАПСЕ

Д.В. Гришин

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

Изучены выраженность и характер структурных нарушений у лиц с пролапсом митрального клапана (ПМК). Обследованы 53 пациента с ПМК и наличием структурных нарушений и 40 практически здоровых лиц. В группе лиц с ПМК была отмечена большая толщина створок МК, большая длина хорд и диаметр кольца МК по сравнению с пациентами без ПМК. Выявлена большая толщина створок, длина задней створки МК и диаметр кольца у лиц с ПМК и наличием митральной регургитации по сравнению с лицами без таковой.

Ключевые слова: митральный клапан, пролапс митрального клапана, митральная регургитация.

Пролапс митрального клапана (МК) является одной из актуальных проблем современной кардиологии, что связано как с его высокой распространенностью в общей популяции, достигающей 3–5 %, так и с риском развития осложнений, таких как митральная регургитация, инфекционный эндокардит, нарушения ритма сердца [1–3]. Митральная регургитация, по различным сообщениям, развивается у 68–85 % лиц с пролапсом МК; чаще представлена как перманентная регургитация, а у некоторых пациентов носит интермиттирующий характер [2–5]. В большинстве случаев степень выраженности митральной регургитации определяется как незначительная или умеренная, лишь у 8–10 % мужчин и у 4–5 % женщин с пролапсом МК констатируется наличие выраженной или тяжелой гемодинамически значимой митральной регургитации [4, 6]. В связи с высокой распространенностью в общей популяции пролапс МК является весомой причиной развития митральной регургитации. Так, в индустриально развитых странах он определяет возникновение гемодинамически значимой митральной регургитации в 38–64 % случаев [5–7]. По данным клиники Mayo (Rochester, Minnesota, USA), среди причин митральной регургитации, требующей оперативного лечения, удельный вес пролапса МК превышает 40 % [6].

Патофизиологические механизмы становления и прогрессирования митральной регургитации при пролапсе МК не полностью установлены [8, 9, 10]. Развитие митральной регургитации — обычно продолжительный процесс, который может протекать бессимптомно в течение многих лет и даже десятилетий [4]. Скорость прогрессирования процесса определяется выраженностью структурно-функциональных нарушений аппарата МК [10, 11]. В случае незначительного изменения структур МК увеличение степени митральной регургитации может не наблюдаться длительное время, тогда как при наличии выраженных изменений аппарата МК развитие ее носит прогрессирующий характер [1, 11, 12]. В работах [3, 13] показано развитие выраженной митральной регургитации в течение 10 лет у 1 % лиц с пролапсом МК при неизменной структуре МК и у 12–15 % пациентов со значительным нарушением структуры МК. В настоящее время показано увеличение риска развития таких осложнений, как инфекционный эндокардит и внезапная смерть аритмического генеза, при наличии выраженных деформаций створок МК — их утолщения и «избыточности», а также удлинения створок и хорд МК [3, 5, 14]. В то же время четкая корреляция данных эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования МК и выраженность

клинических проявлений пролапса МК отсутствуют [12, 13, 15].

Целью данной работы явилось определение частоты, степени выраженности и характера структурных нарушений МК при его пролапсе.

Материал и методы. Среди обследованных в клинике в течение 1997–2000 гг. 183 лиц с пролапсом МК были отобраны 53 пациента с наличием структурных нарушений аппарата МК. Из них было 28 мужчин и 25 женщин в возрасте от 18 до 65 лет, средний возраст (36 ± 16) лет. Для сравнения оценивали 40 практически здоровых лиц (контрольная группа), распределение которых по полу и возрасту не отличалось от такового в группе пациентов с пролапсом МК. Всем обследованным были выполнены ЭхоКГ и доплерографическое исследование в Донецком областном клиническом территориальном медицинском объединении с использованием ЭхоКГ-аппарата «Ultramark-9» (ATL — США) в соответствии с общепринятыми требованиями [1, 2]. Диагноз пролапс МК устанавливали на основании рекомендаций American College of Cardiology and American Heart Association, Guidelines for the management of patients with valvular heart disease (1998 г.) при наличии одного из следующих критериев: смещения в полость левого предсердия в систолу одной или обеих створок МК до 2 мм и/или голоситолического прогиба до 3 мм [3]. Наличие и степень выраженности митральной регургитации определяли в соответствии с общепринятыми критериями [3]. Толщину створок измеряли в период диастолы желудочков сердца, оценивали толщину средней и дистальной части передней створки МК (ПСМК) и дистальной части задней створки МК (ЗСМК). Длину хорд измеряли в конце систолы от верхушки сосочковой мышцы до места их крепления к створке клапана. Длину створок определяли в период диастолы от точки их крепления к кольцу МК до дистального края. Структурные изменения аппарата МК оценивали по методике [11]. Статистическую обработку материала выполняли на основании формализованной карты истории болезни.

Результаты. В группе лиц с пролапсом МК были обнаружены следующие структурные изменения аппарата МК: умеренное утолщение передней створки — у 39 пациентов (73,6 %), выраженное — у 12 (22,6 %); умеренное и выраженное утолщение задней створки — у 34 (64,2 %) и 14 (26,4 %) обследованных соответственно. Удлинение ПСМК было отмечено у 40 (79,2 %), ЗСМК — у 34 (64,2 %) обследованных. Увеличение длины хорд ПСМК было зафиксировано у 38 (71,7 %), ЗСМК — у 30 (56,6 %) пациентов. Расширение кольца МК

было выявлено у 46 (86,8 %) пациентов. Больше, чем в группе контроля, была средняя толщина ПСМК в средней и дистальной частях. В группе здоровых лиц средняя толщина ПСМК в средней части составила $(1,8 \pm 0,5)$ мм, в дистальной — $(3,5 \pm 0,4)$ мм. В группе лиц с пролапсом толщина ПСМК в средней части составила $(2,5 \pm 0,5)$ мм, в дистальной — $(4,1 \pm 0,7)$ мм, различия толщины средней и дистальной части ПСМК были статистически достоверными ($p < 0,05$).

У пациентов с пролапсом МК была выявлена статистически достоверно большая толщина дистальной части ЗСМК по сравнению с таковой группы контроля: $(3,9 \pm 0,7)$ и $(2,5 \pm 0,3)$ мм соответственно, различия между группами были статистически достоверными ($p < 0,05$).

Данные ЭхоКГ-исследования продемонстрировали большую длину хорд ЗСМК и величину створок МК у лиц с пролапсом. Так, длина хорд у них $(27,8 \pm 2,9)$ мм против $(24,1 \pm 1,8)$ мм в контроле; различия в группах были статистически достоверными ($p < 0,05$).

Длина ПСМК у лиц с пролапсом составляла $(25,0 \pm 1,9)$ мм против $(22,3 \pm 1,8)$ мм в контроле, длина ЗСМК — $(15,8 \pm 1,9)$ и $(11,9 \pm 1,2)$ мм соответственно; различия между группами были статистически достоверными ($p < 0,05$). Диаметр кольца МК у лиц с пролапсом МК составил $(31,0 \pm 2,4)$ мм, в контрольной группе — $(28,5 \pm 1,3)$ мм, различия были статистически достоверными ($p > 0,05$).

Проведена оценка особенностей структуры МК при его пролапсе в двух группах пациентов: одну из них составили лица без митральной регургитации и с ее минимальной степенью, вторую — больные с умеренной и выраженной митральной регургитацией. Продемонстрировано большее утолщение ПСМК и ЗСМК у пациентов второй группы по сравнению с пациентами первой. Толщина дистальной части ПСМК в первой группе составила $(4,2 \pm 0,5)$ мм, во второй — $(4,9 \pm 0,4)$ мм, различия между группами были статистически достоверными ($p < 0,05$). Толщина дистальной части ЗСМК составила $(3,7 \pm 0,4)$ и $(4,8 \pm 0,4)$ мм соответственно, у лиц первой и второй группы различия были статистически достоверными ($p < 0,05$).

Длина хорд ЗСМК в первой и во второй группе была примерно одинаковой $(25,5 \pm 1,5)$ и $(27,9 \pm 2,1)$ мм соответственно ($p > 0,05$).

Длина ЗСМК у пациентов первой группы составила $(14,9 \pm 1,2)$ мм, второй — $(17,7 \pm 3,3)$ мм, различия были статистически достоверными ($p < 0,05$). Длина ПСМК составляла $(25,1 \pm 1,3)$ и $(25,4 \pm 1,1)$ мм у лиц первой и второй групп соответственно, различия не были статистически достоверными ($p > 0,05$).

Диаметр кольца митрального клапана статистически достоверно был больше у лиц второй группы и составлял ($32,1 \pm 1,8$) мм по сравнению с ($29,2 \pm 2,0$) мм в группе лиц без митральной регургитации ($p < 0,05$).

Обсуждение. Полученные данные подтверждают наличие разнообразных нарушений структуры МК при его пролапсе. Неоднократно было показано, что у части пациентов с пролапсом МК достаточно часто обнаруживаются ЭхоКГ признаки утолщения створок МК [1, 5]. В ряде исследований было продемонстрировано достоверное увеличение у данной категории пациентов частоты возникновения инфекционного эндокардита, нарушений ритма сердца, митральной регургитации, требующей замены клапана [4, 5]. Данные гистологического изучения клапанов сердца пациентов, перенесших операцию по замене МК, свидетельствуют о наличии «миксоматозной дегенерации» структур клапана [1, 12]. Такое поражение характерно для больных с наследственными заболеваниями соединительной ткани (синдромы Марфана, Элерса-Данлоса I, III и IV типов, синдромы osteogenesis imperfecta, pseudoxantoma elasticum) [1]. Ряд исследователей склонны рассматривать наличие ЭхоКГ признаков утолщения створок МК как признаки наличия миксоматозной дегенерации. Нами продемонстрированы утолщение створок у лиц с пролапсом МК по сравнению с таковым в группе контроля, а также статистически достоверно большая толщина створок у лиц с пролапсом, имеющих митральную регургитацию. Выявлена большая степень утолщения МК у лиц с умеренной и выраженной митральной регургитацией, что

согласуется с данными [11, 12]. Авторы [11, 12] рекомендовали постоянный ЭхоКГ-контроль состояния МК и выраженности митральной регургитации у пациентов с пролапсом, имеющих утолщение створок МК.

Нами показано увеличение длины обеих створок у лиц с пролапсом, а также увеличение длины ЗСМК у таких лиц, имеющих митральную регургитацию. В настоящее время высказывается мнение о необходимости продолжения изучения характера и частоты нарушений строения хорд и длины створок МК у лиц с пролапсом, так как в ряде исследований было продемонстрировано наличие названных нарушений при тяжелом течении митральной регургитации у таких лиц [11, 12].

В многочисленных работах, посвященных оценке структуры МК при пролапсе, неоднозначно оценивается причина увеличения диаметра кольца МК. Ряд исследователей причиной большего диаметра МК называют наличие митральной регургитации [1–3], тогда как в работе [11] высказывается мнение, что лица с пролапсом и минимальной митральной регургитацией, имеющие увеличенный диаметр кольца МК, имеют первичный дефект кольца.

Таким образом, структурные изменения митрального клапана у пациентов с его пролапсом были представлены утолщением створок, их удлинением, увеличением длины хорд и диаметра кольца. При наличии выраженной и умеренной степени митральной регургитации у данных пациентов степень структурных изменений митрального клапана была значительно выше, чем у лиц без митральной регургитации и при ее минимальной степени.

Список литературы

1. O'Rourke R.A. Syndrome of mitral valve prolapse. Valvular Heart Disease. Ed. by J.S. Alpert, J.E. Dalen, S.H. Rahimtoola Lippincott Williams & Wilkins. N.Y., 2000: 157–182.
2. Braunwald E. The Mitral Valve Prolaps Syndrome. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Ed. by E. Braunwald — W.B.Sauders. Philadelphia, 1997: 1029–1035.
3. Bonow R., Carabello B., DeLeon A.C.Jr. et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology. Amer. Heart Association Task Force on Practice Guidelines ACC-AHA. J. Amer. Coll. Cardiol. 1998; 32: 1486–1588.
4. Duren D.R., Becker A.E., Dunning A.J. et al. Long-term follow-up of idiopathic mitral valve prolapse in 300 patients: a prospective study. J. Amer. Coll. Cardiol. 1988; 11: 42–47.
5. Freed L.A., Levy D., Levine R.A. et al. Prevalence and clinical outcome of mitral valve prolapse. N. Engl. J. Med. 1999; 341: 1–17.
6. Deverux R.B. Recent developments in the diagnosis and management of mitral valve prolapse. Curr. Opin. Cardiol. 1995; 10: 107–116.
7. Stefanadis C., Toutouzas P. Mitral valve prolapse: the merchant of venice or much ado about nothing. Eur. Heart J. 2000; 21: 255–258.
8. Schon H.R. Medical treatment of chronic valvular regurgitation. J. Heart Valve Dis. 1995; 4: 170–174.
9. Мартынов А.И., Стенура О.В., Остроумова О.Д. и др. Пролапс митрального клапана. Ч. I. Фенотипические особенности и клинические проявления. Кардиол. 1998; 2: 74–81.
10. Leung D.Y., Armstrong G., Griffin B.P., Thomas J.D. Latent left ventricular dysfunction in patients with mitral regurgitation: feasibility of measuring diminished contractile reserve from a simplified model of noninvasive derived left ventricular pressure-volume loops. Amer. Heart J. 1999; 137: 427–434.
11. Malkowski M.J., Boudoulas H., Wooley C.F. et al. Spectrum of structural abnormalities in floppy mitral valve echocardiographic evaluation. Amer. Heart J. 1996; 132: 145–151.

12. Weissman N.J., Pini R., Roman M.J. et al. In vivo mitral valve morphology and motion in mitral valve prolapse. *Amer. J. Cardiol.* 1994; 73: 1080–1088.
13. Flack J.M., Kvasnicka J.H., Gardin J.M. et al. Anthropometric and physiologic correlates of mitral valve prolapse in a biethnic cohort of young adults: the CARDIA study. *Amer. Heart J.* 1999; 138: 486–492.
14. Corrado D., Basso C., Nava A. et al. Sudden death in young people with apparently isolate mitral valve prolapse. *Giornale Ital. Card.* 1997; 27: 1097–1105.
15. Мартынов А.И., Стенура О.В., Остроумова О.Д. и др. Пролапс митрального клапана. Ч. II. Нарушения ритма и психологический статус. *Кардиол.* 1998; 1: 72–80.

СТРУКТУРНІ ПОРУШЕННЯ АПАРАТА МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ПРИ ЙОГО ПРОЛАПСІ

Д.В. Грішин

Вивчені вираженість і характер структурних порушень МК у пацієнтів з пролапсом мітрального клапана (ПМК). Обстежено 53 пацієнти з ПМК і наявністю структурних порушень і 40 практично здорових осіб. В групі пацієнтів з ПМК була визначена більша, ніж у пацієнтів без ПМК, товщина, довжина стулок, хорд і діаметр кільця МК. Виявлена більша товщина стулок, довжина задньої стулки МК і діаметр кільця у хворих із ПМК і з мітральною регургітацією в порівнянні з хворими без регургітації.

Ключові слова: мітральний клапан, пролапс мітрального клапана, мітральна регургітація.

STRUCTURAL ABNORMALITIES OF MITRAL VALVE WITH PROLAPSE

D.V. Grishin

We have evaluated character and frequency of mitral valve (MV) abnormalities in 53 patients with mitral valve prolapse (MVP) and abnormalities of MV structure, 40 health persons was in control group. MV leaflets thickness, leaflets length, chordal length and annulus diameter were more in MVP group. Thickness of mitral leaflets, length of posterior mitral leaflet and annulus diameter were more in patients with MVP and MR than in patients without MR.

Key words: mitral valve, mitral valve prolapse, mitral regurgitation.

БЕЗБОЛЕВАЯ ИШЕМИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

С.В. Краснокутский

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Приведены результаты суточного мониторирования ЭКГ, проведенного у 32 больных сахарным диабетом II типа и 87 больных ИБС. Изучены распространенность и продолжительность эпизодов безболевой ишемии миокарда, их особенности и взаимосвязь с рядом исходных параметров у больных сахарным диабетом II типа.

Ключевые слова: сахарный диабет II типа, безболевая ишемия миокарда, холтеровское мониторирование, сердечная недостаточность.

О том, что у больных сахарным диабетом (СД) ишемия миокарда часто протекает без боли, стало известно вскоре после начала применения холтеровского мониторирования (ХМ). Главная причина отсутствия боли — диабетическая автономная нейропатия, возникающая через 5–10 лет от начала заболевания СД [1]. При использовании в качестве критериев клинической симптоматики автономная нейропатия выявляется у 60–65 % больных [2]. Она сопровождается повышенной частотой сердечных сокращений (ЧСС), причем этот показатель может не реагировать на различные ваготонические тесты. По мере нарастания автономной денервации сердца ЧСС возвращается к норме, но реакции на нагрузки и ваготонические пробы не нормализуются. Происходит

инверсия физиологического ритма артериального давления (АД), когда его ночные значения превышают дневные. Самым тяжелым осложнением автономной нейропатии является ортостатическая артериальная гипотония — снижение АД более чем на 30 мм рт. ст. после вставания. Нарушаются зрачковые реакции, моторика желудка и кишечника, снижается ответная реакция на гипогликемию [3].

Безболевою инфаркту миокарда предшествует кардиальная денервация. Выявлена положительная корреляция между наличием автономной нейропатии, величиной QT-интервала и внезапной смертью у больных СД II типа (СД II). Выявлено также неблагоприятное прогностическое значение эпизодов безболевой ишемии миокарда (ББИМ) [4]. Но эпи-

зоды депрессии сегмента ST бывают и у практически здоровых людей с высокой толерантностью к физическим нагрузкам (у предположительно здоровых мужчин среднего возраста — от 3,1 до 7,3 % [1]). Эпизоды ББИМ часто сочетаются со стенокардией у одного и того же больного. В таких случаях пациенты чаще обращаются к врачу и получают соответствующее лечение. Если же пациента не беспокоят боли в области сердца и за грудиной, но при ХМ выявляются эпизоды ишемии миокарда, это означает, что у него изолированная ББИМ. В этой ситуации пациент адекватно не лечится, что повышает вероятность инфаркта миокарда и внезапной смерти.

Целью настоящей работы было изучить распространенность и общую продолжительность эпизодов ББИМ и изолированной ББИМ среди больных СД II; выявить особенности эпизодов депрессии ST и их сочетания с ЧСС и продолжительностью интервала QT.

Материал и методы. Обследованы 118 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), которые находились на лечении в кардиологическом отделении или были направлены поликлиникой на консультацию, в возрасте от 47 до 74 лет, средний возраст ($62,8 \pm 8,85$) лет. Поводом для госпитализации в кардиологическое отделение или для направления на консультацию послужило прогрессирование болей за грудиной или в области сердца, повышение АД, нарастание симптомов сердечной недостаточности. Боли стенокардитического и нестенокардитического характера отмечены у 97 пациентов, повышенное АД (более 140/90 мм рт. ст.) — у 64, сердечная недостаточность II–III ФК — у 37.

Помимо общеклинических исследований пациентам проведено суточное мониторирование ЭКГ, для чего применили цифровую трех-

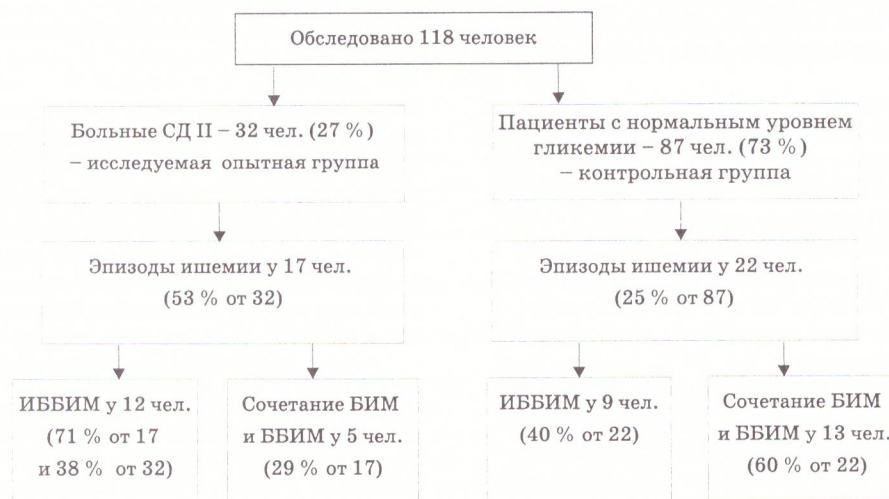
канальную систему ХМ CardioSens фирмы CDS (Харьков).

Исследуемую (опытную) группу составили 32 больных СД II, остальные — контрольную. Группы не имели достоверных различий по возрасту и незначительно отличались по половому составу. Из 32 больных СД II сахароснижающие препараты перорально принимали 18 человек, продолжительность заболевания диабетом составляла от 7 до 20 лет. Уровень гликемии в исследуемой группе был ($9,33 \pm 0,38$) мм/л. В соответствии с критериями компенсации СД II, предложенными European NIDDM Policy Group [5], ни у одного из пациентов в начале исследования состояния компенсации не было. Боли стенокардитического характера отмечались у 19 пациентов опытной группы и у 27 — контрольной.

При проведении анализа суточной ЭКГ использовали следующие критерии значимого смещения сегмента ST: 1) депрессия не менее 1 мм на расстоянии 60 мс от точки J; 2) смещение по горизонтальному или косонисходящему типу; 3) продолжительность депрессии не менее 1 мин; 4) минимальное время нормализации, позволяющее считать эпизод законченным, — не менее 2 мин [6].

Полученные данные были статистически обработаны. Основные статистические характеристики определяли с использованием t-критерия Стьюдента и критерия χ^2 . Достоверность различий оценивали при помощи парного теста Вилкоксона [7]. Корреляционный анализ выполнили с вычислением парных коэффициентов Пирсона.

Результаты и их обсуждение. Эпизоды ишемии у больных СД II встречаются чаще, чем у больных ИБС без СД (53 и 25 %, $p = 0,0015$), рисунок. Также среди больных СД II чаще встречаются лица, у которых депрессии



Распределение обследованных (БИМ — ишемия миокарда, сопровождающаяся болью; ББИМ — безболевая ишемия миокарда; ИББИМ — изолированная ББИМ)

ST, выявленые в течение суток, не сопровождаются болью (то есть изолированная ББИМ 38 % по сравнению с 10 % в контрольной группе, $p = 0,00005$). В контрольной группе было достоверно больше пациентов, у которых эпизоды ББИМ сочетались с болевой ишемией. У двух человек опытной группы и у пяти контрольной, имевших стенокардию, при ХМ не было выявлено эпизодов депрессии ST. При этом боли купировались нитроглицерином и отмечались пациентами в процессе ХМ. Приступы сопровождались незначительным повышением ЧСС без изменения процессов реполяризации.

Средняя продолжительность эпизодов ишемии миокарда за сутки оказалась достоверно выше в опытной группе, средняя продолжительность изолированной ББИМ не различалась (таблица).

Средняя продолжительность эпизодов ишемии за сутки ($x \pm SD$)

Группа	Общая	Изолированная
Опытная	40,3±14,87 [#]	25,7±12,57*
Контрольная	26,7±10,51 ^{##}	21,4±9,92**
p	0,0036	Нет данных

Примечания: 1. Выборка пациентов с ишемией: [#] 17, ^{##} 22.

2. Размер выборки пациентов: * 12, ** 9.

У всех больных опытной группы суммарно при ХМ было выявлено в течение суток 82 эпизода депрессии ST (у 17 чел.), из них 34 (41 %) не сопровождались повышением ЧСС более чем на 5 уд/мин. В контрольной группе общее количество эпизодов ишемии в сутки — 88, из них не сопровождались существенным учащением сердечного ритма 25 (28 %, $p = 0$). В случаях повышения ЧСС учащение ритма сердца предшествовало депрессии ST чаще у больных контрольной группы. В опытной группе из 48 эпизодов ишемии в 40 случаях (83 %) ишемия миокарда опережала повышение ЧСС (в контрольной группе в 20 % случаев, $p = 0$). Возможно, это является следстви-

Список литературы

1. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complication: A prospective study of 4.400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978; 1: 68–88; 52–63.
2. Barron H.V., Lech M.D. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. *J. Amer. Coll Card.* 1996; 27: 1053–60.
3. Jalal S., Alai M.S., Khan K.A., Jan V.M. Silent myocardial ischemia and cardiac autonomic neuropathy in diabetics. *J. Assoc. Physicians India* 1999 Aug., 478, 767–9 (цит. по [6]).
4. Ewing D.J., Boland O., Neilson J.M.M. et al. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34: 182–5.
5. The U.K. Prospective Diabetes Study Group: U.K. Prospective Diabetes Study: overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249–58.
6. Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович Р. Суточное мониторирование ЭКГ. (Пер. с польск.). М.: Медпрактика, 2000: 152–155.

ем более выраженного поражения коронарных артерий и высокой частоты стенокардии покоя у больных СД II.

Выявлена существенная взаимосвязь между продолжительностью заболевания СД, с одной стороны, и общей продолжительностью депрессии ST за сутки ($r = 0,682$; $p = 0$) и продолжительностью ББИМ ($r = 0,578$; $p = 0,001$) — с другой, между ЧСС и общей продолжительностью депрессии ST ($r = 0,600$; $p = 0$).

При исследовании продолжительности интервала QT из рассмотрения исключали пациентов с внутрижелудочковыми блокадами. Продолжительность QT определяли в трех последовательных сердечных циклах на крупномасштабной ЭКГ, зарегистрированной в состоянии покоя. Вычисляли скорректированный интервал QTc по формуле Базетта ($QTc = QT / RR^{1/2}$). Полученные средние значения QTc в исследуемой и контрольной группах достоверно между собой не различались: (453 ± 18) и (449 ± 19) мс; $p > 0,05$.

Выводы

1. У больных СД II чаще, чем среди больных ИБС без диабета, регистрируются эпизоды безболевой ишемии миокарда и изолированная безболевая ишемия миокарда. Общая продолжительность эпизодов ишемии миокарда в течение суток у этой категории больных также выше.

2. Эпизоды ишемии миокарда у больных СД II чаще, чем у больных ИБС без диабета, не сопровождаются повышением ЧСС, а в случаях, когда ЧСС во время ишемии повышается, ишемия миокарда у больных СД II чаще опережает изменения ритма сердца.

3. Существует достоверная положительная линейная взаимосвязь между продолжительностью заболевания СД, с одной стороны, и общей продолжительностью депрессии ST за сутки и продолжительностью безболевой ишемии миокарда — с другой.

4. Средняя продолжительность интервала QT в состоянии покоя у больных СД II достоверно не отличается от таковой у больных ИБС без нарушений углеводного обмена.

7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel; 2-е изд. К.: МОРИОН, 2001, 408: 144–155.

БЕЗБОЛЬОВА ІШЕМІЯ МІОКАРДА У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ

С.В. Краснокутський

Наведені результати добового моніторингування ЕКГ, проведеного в 32 хворих на цукровий діабет II типу і 87 хворих на ІХС. Вивчені поширеність і тривалість епізодів безбольової ішемії міокарда, їхні особливості і взаємозв'язок з деякими вихідними параметрами у хворих на цукровий діабет II типу.

Ключові слова: цукровий діабет II типу, безбольова ішемія міокарда, холтерівське моніторингування, серцева недостатність.

SILENT MYOCARDIAL ISCHEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

S.V. Krasnokutskiy

The results of day's ambulatory ECG monitoring, carried out in 32 patients with type 2 diabetes and 87 ischemic heart disease patients are given. The frequency and duration of silent myocardial ischemia episodes, their features and interrelation with a number of initial parameters is shown.

Key words: type 2 diabetes, silent myocardial ischemia, day's ambulatory ECG monitoring, congestive heart failure.

УПРОЩЕННЯ ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ У БОЛЬНИХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

А.Б. Макаренко

Научно-исследовательский центр фитотерапии, г. Херсон

На основании динамики гемограммы и протеинограммы крови установлено четыре лабораторных типа сенсibilизации: эозинофильный, лимфопенический, лимфопротеративный и гуморальный. Алгоритм лабораторной диагностики лучше начинать с коэффициента лимфоциты/нейтрофилы (менее 0,35) для выявления лимфопенического типа сенсibilизации, который характеризуется агрессивным течением (максимальным риском выявления аллергических заболеваний) и, как правило, не комбинируется с другими вариантами сенсibilизации.

Ключевые слова: болезни печени, сенсibilизация, алгоритм диагностики.

В результате возрастающего загрязнения окружающей среды растет частота аллергических заболеваний [1]. Существующее в настоящее время иммунологическое исследование требует проведения множества сложных и дорогостоящих анализов, что зачастую недоступно для обычной клиники [2–4]. В данной работе поставлена задача упрощения лабораторной диагностики сенсibilизации.

Материал и методы. Наблюдались 672 больных хроническими заболеваниями гепатобилиарной системы, из них хроническим холециститом — 246 (36,6 %), дискинезией желчевыводящих путей — 387 (57,6 %), желчнокаменной болезнью — 34 (5,1 %), хроническим персистирующим гепатитом В — 5 (0,7 %) пациентов. Клинико-инструментальное и лабораторное обследование выявило у 147 больных (21,8 %) фазу обострения, у 254

(37,8 %) — фазу неполной ремиссии. Возраст больных был от 17 до 74 лет, средний возраст — (42,3±4,7) года. Часть больных страдала аллергическими и аутоиммунными заболеваниями (табл. 1).

Проводились общепринятые исследования: клинический анализ крови, протеинограмма, реакция бласт-трансформации лимфоцитов с фитогемагглютинином (РБТЛ), реакция спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК), уровень иммуноглобулинов А, М и G по методикам, изложенным в руководстве [4]. Применялись следующие показатели в несколько иной клинической трактовке [2–8].

Базофилия — диагностировалась при содержании базофилов крови более 1 %. В цитоплазме базофильных лейкоцитов находятся гранулы, содержащие гистамин, серотонин

Таблица 1. Частота клинически выраженной сенсибилизации у больных с хроническими заболеваниями гепатобилиарной системы

Клинические проявления сенсибилизации	Лабораторные типы сенсибилизации, абс.				
	Б	Э	Л	ОЛ	Г
Крапивница	—	7	9	11	3
Аллергический дерматит	—	3	—	5	—
Экзема	1	4	1	9	1
Нейродермит	—	—	2	5	—
Вазомоторный ринит	—	7	4	3	1
Полипозный синусит	—	9	5	7	2
Обструктивный бронхит	—	15	10	12	—
Бронхиальная астма	2	8	4	17	1
Хронический гломерулонефрит	—	1	2	9	2
Узловатый зоб	—	2	4	2	1
Сенная лихорадка	—	4	3	3	2
Лекарственная аллергия	—	1	2	4	3
Итого: абс.	3	61	46	87	16
%	60,0	70,1	14,4	96,7	26,7

Примечание. Б — базофильный тип; Э — эозинофильный; Л — лимфопротеративный; ОЛ — лимфопенический; Г — гипергамма-глобулинемия.

и гепарин, которые освобождаются при аллергических реакциях и ответственны за их патохимическую стадию.

Эозинофилия — диагностировалась при обнаружении более 5 % эозинофильных лейкоцитов. Эозинофилы способны фагоцитировать клетки, покрытые антигенами, разрушать объекты более крупные, чем размеры самих эозинофилов.

Лимфоцитоз — стойкое повышение лимфоцитов более 37 %, а в абсолютном выражении более 2,4 Г/л (или 10^9 /л) расценивалось как лимфопротеративная реакция крови. Более точно характеризовал соотношение иммунокомпетентных клеток к фагоцитирующим клеткам коэффициент лимфоциты/нейтрофилы (л/н). При л/н < 0,45 диагностировался относительный лимфоцитоз.

Относительная лимфопения — снижение лимфоцитов крови менее 1,0–0,8 Г/л расценивалось как абсолютный иммунодефицит. Отно-

сительная лимфопения диагностировалась при стойком снижении коэффициента л/н > 0,35.

Гипергамма-глобулинемия. Фракция гамма-глобулинов сывороточных белков крови содержит практически все иммуноглобулины и иммунные комплексы. Повышение гамма-глобулинов более 19 % (более точно свыше 13 Г/л) означает повышение суммарного количества антител.

Результаты. Повышение базофилов в крови более 1 % отмечено только у 5 больных (0,7 %) и сочеталось с эозинофилией у 2 больных. Эозинофилия (более 5 %) обнаруживалась у 87 больных (12,9 %).

Корреляционный анализ методом наименьших квадратов показал высокую статистическую связь эозинофилии с повышением коэффициента л/н и уровня гамма-глобулинов. Менее тесная связь выявлялась со снижением коэффициента л/н, повышением Е-РОК и РБТЛ (табл. 2).

Таблица 2. Частота и характеристика эозинофильной реакции крови

Показатель	Критерий	Частота		Средняя величина	Диапазон величин	Коеф. корреляции
		абс.	%			
Эозинофилия	> 5 %	87	100,0	9,11±0,41	6–25	—
Лимфоциты/нейтрофилы	> 0,45	49	52,9	0,64±0,03	0,46–1,50	0,96±0,01
	< 0,35	19	46,0	0,16±0,03	0,14–0,34	0,59±0,16
Лимфоциты	< 1,2 Г/л	25	27,7	0,97±0,03	0,7–1,1	0,64±0,12
Гамма-глобулины	> 19 %	24	29,3	20,5±0,23	19,1–23,6	0,94±0,02
Е-РОК	> 60 %	43	49,4	48,3±0,03	41–62	0,67±0,04
РБТЛ	> 80 %	48	55,2	84,7±0,02	81–87	0,72±0,02

Лимфопрولیферативна реакція крові (стійке підвищення коефіцієнта л/н більше 0,45) об'являлася у 319 хворих (47,5 %). Для більшої точності в табл. 3 представлена підгрупа хворих з даним критерієм після відбору хворих з супутньої еозинофілії. Для лимфопрولیферативної реакції крові було характерно підвищення абсолютних лимфоцитів, рівня гамма-глобулінів і тенденція до підвищення Е-РОК і РБТЛ (см. табл. 2). 246 хворих цієї групи страждали частими простудними захворюваннями (тонзиліт, риніт, фарингіт) і лимфаденопатією, що можна було расценювати як проявлення лимфоїдного діатезу — підвищеної схильності до алергічних захворювань.

Таблиця 3. Частота і характеристика лимфопрولیферативної реакції крові

Показатель	Критерий	Частота		Средняя величина	Диапазон величин	Коеф. корреляции
		абс.	%			
Лимфоциты/нейтрофилы	> 0,45	319	100,0	0,63±0,01	0,46–4,9	–
Лимфоциты	> 2,4 Г/л	47	14,8	3,04±0,09	2,5–4,9	0,98±0,006
Гамма-глобулины	> 19 %	110	36,3	20,7±0,16	19,1–29,1	0,97±0,006
Е-РОК	> 60 %	52	16,3	67,1±0,08	61–74	0,63±0,007
РБТЛ	> 80 %	189	59,2	86,4±0,05	81–89	0,76±0,008

Лимфопеническая реакція крові — устійчиве зниження коефіцієнта л/н менше 0,35 — як ізольований синдром виявлена у 90 хворих (13,4 %). Як видно з табл. 4, в підгрупі хворих відсутня кореляційна зв'язок ведучого показателя (л/н) з іншими лабораторними показателями. Виключення склав тільки показник Е-РОК — встановлена помірна позитивна статистична зв'язок.

Гипергамма-глобулінемія як самостійний ознак сенсibiliзації була виявлена після відбору всіх передьдущих варіантів у 60 хворих (8,9 %). Було виявлено також дисбаланс між класами іммуноглобулінів, однак дальнійший статистичний аналіз не проводився ввиду малої статистичної значимості підгруп. По частоті клінічно вираженої сенсibiliзації виділені

раніше лабораторні типи сенсibiliзації розполагались в наступному порядку: відносна лимфопенія або лимфопенічний тип, еозинофільний, базофільний, гуморальний тип або гіпергамма-глобулінемія, лимфопрولیферативний (см. табл. 1).

Обсуждение. Найбільш важливим лабораторним показателем в упрощеній діагностиці сенсibiliзації являлось співвідношення іммунокомпетентних кліток до основних фагоцитуючих кліток крові: лимфоцитів до нейтрофілів (л/н). В нормальних умовах чужеродний агент фагоцитуються і повністю расщепляется. При цьому необхідність в специфічному іммуному відпові не виникає. При недостаточному коли-

честві фагоцитуючих кліток (л/н > 0,45) нерасщепленні фрагменти антигенного матеріала частіше представляються лимфоцитам для виробки специфічного іммуного відпові [4, 6]. Виявляється при цьому лимфопрولیферативний тип сенсibiliзації у даних хворих відражал частіше схильність до алергічних реакцій (лимфоїдний діатез) і, судя по мінімальній частоті розвитку алергічних захворювань (см. табл. 1), було прогностично найбільш сприятливим. Алергічні і аутоімунні захворювання у 14,4 % хворих, по-видимому, були зв'язані з Т-лимфоцитами гіперчутливості замедленого типу і В-лимфоцитами (продукцій антител), на що косвенно указують кореляційні зв'язки (табл. 3). Клініко-лабораторні паралелі показали високу значимість лимфопенічного типу сенсibili-

Таблиця 4. Частота і характеристика лимфопенічної реакції крові

Показатель	Критерий	Частота		Средняя величина	Диапазон величин	Коеф. корреляции
		абс.	%			
Лимфоциты/нейтрофилы	< 0,35	90	100,0	0,28±0,005	0,17–0,34	–
Лимфоциты	< 1,2 Г/л	45	50,0	0,97±0,12	0,70–1,10	0,02±0,15
Гамма-глобулины	> 19 %	32	37,2	20,6±1,12	19,1–23,2	0,07±0,09
Е-РОК	> 60 %	28	31,1	63,4±1,7	61–75	0,31±0,14
РБТЛ	> 80 %	21	23,3	93,6±1,9	81–89	0,06±0,10

лизації: 96,7 % больных этой группы страдали аллергическими и аутоиммунными заболеваниями. Известно, что наиболее агрессивные аллергические реакции способны вызывать натуральные киллеры и Т-киллеры [4, 6]. При этом снижение коэффициента л/н может быть связано с транзитом лимфоцитов из крови и частичной гибелью в очагах аллергического воспаления. Это косвенно подтверждается отсутствием статистической связи показателя л/н с остальными лабораторными показателями (табл. 4). Эозинофильный тип сенсibilизации был представлен как доброкачественным (субклиническим), так и агрессивным течением. Эозинофильные гранулоциты способны уменьшать повреждение тканей при аллергических реакциях благодаря фагоцитозу гранул базофилов и иммунных комплексов, ингибированию ПОЛ и разрушению лейкотриенов (ферментом пероксидазой) [7]. Нужно согласиться с мнением о существовании

тесного функционального взаимодействия эозинофилов и базофилов в процессе иммунных реакций [3, 7] и в дальнейшем рассматривать один (эозинофильный) тип сенсibilизации.

Выводы

1. На основании динамики гемограммы и протеинограммы крови можно установить четыре упрощенных лабораторных типа сенсibilизации: эозинофильный, лимфопенический, лимфопролиферативный и гуморальный.

2. Алгоритм лабораторной диагностики лучше начинать с коэффициента лимфоциты/нейтрофилы (менее 0,35) для выявления лимфопенического типа сенсibilизации, который характеризуется агрессивным течением (максимальным риском выявления аллергических заболеваний) и, как правило, не комбинируется с другими вариантами сенсibilизации.

Список литературы

1. *Возралик В.Г.* Лекарственная болезнь. Основные пути предупреждения и преодоления. Лекарственная болезнь (профилактика и терапия побочного действия лекарственных средств. Горький, 1974: 4–24.
2. *Новиков Д.К.* Справочник по клинической иммунологии и аллергологии. Минск: Беларусь, 1987. 223 с.
3. *Ройт А.* Основы иммунологии. Пер. с англ. М.: Мир, 1991. 327 с.
4. *Diagnostic Immunopathology*; Ed. R.B. Calvin, A.K. Bhan, R.T. McCluskey. N.Y.: Raven Press, 1985. 820 p.
5. *Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С.* Иммунологические исследования в клинике. К.: Здоров'я, 1978. 160 с.
6. *Аронов Г.Е., Иванова Н.И.* Иммунологическая реактивность при различных режимах физических нагрузок. К.: Здоров'я, 1987. 88 с.
7. *Беклемишев Н.Д.* Иммунопатология и иммунорегуляция (при инфекциях, инвазиях и аллергиях). М.: Медицина, 1986. 256 с.
8. *Вершигора А.Е.* Общая иммунология. К.: Высшая школа, 1990. 736 с.

СПРОЩЕНА ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА СЕНСІБІЛІЗАЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

О.Б. Макаренко

На підставі динаміки гемограми та протеїнограми крові можна встановити чотири лабораторних типи сенсibilізації: еозинофільний, лімфопенічний, лімфопроліферативний та гуморальний. Алгоритм лабораторної діагностики краще починати з коефіцієнта лімфоцити/нейтрофіли (менше за 0,35) для визначення лімфопенічного типу сенсibilізації з агресивним перебігом (найбільший ризик виявлення алергічних хвороб), який зазвичай не комбiнується з іншими варіантами сенсibilізації.

Ключові слова: хвороби печінки, сенсibilізація, алгоритм діагностики.

SYMPLIFIED LABORATORY DIAGNOSTICS OF SENSIBILIZATION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATOBILIAR DISEASES

A.B. Makarenko

On the basis of the hemogram and proteinogram it is possible to determine 4 sensibilization types: eosinophil, lymphopenic, lymphoproliferic and humoral. A laboratory diagnosis algorithm is to start preferably from the lymphocytes/neutrophils (less than 0.35) index to reveal a lymphopenic sensibilization type which is characterized by an aggressive course (maximum risk of revealing allergies) and, as a rule, is not combined with other sensibilization types.

Key words: liver diseases, sensibilization, diagnosis algorithm.

СЛУЧАЙ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА У БОЛЬНОГО С ИМПЛАНТИРОВАННЫМ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРОМ

В.В. Никонов, Е.И. Киношенко, А.Д. Вовк, Л.Г. Чикишева*,
А.П. Левченко*, К.Ю. Киношенко*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования
*Харьковский областной специализированный диспансер
радиационной защиты населения*

Приведен случай инфекционного эндокардита у больного с имплантированным электрокардиостимулятором. Проведен анализ клинического течения заболевания, сложностей дифференциальной диагностики. Отмечена атипичная манифестация заболевания, продолжительное отсутствие физикальных и ультразвуковых симптомов инфекционного эндокардита. Приведены критерии диагностики инфекционного эндокардита у лиц с имплантированными электрокардиостимуляторами.

Ключевые слова: *инфекционный эндокардит, электрокардиостимулятор, трикуспидальный клапан, вегетации, инфаркт-пневмония, тромбозмболия легочной артерии.*

Проблема инфекционного эндокардита приобрела в последнее время особую актуальность в связи со стойко сохраняющейся тенденцией роста заболеваемости в большинстве стран мира. В связи с меньшей распространенностью инфекционного эндокардита по сравнению с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью врачи недостаточно хорошо знакомы с картиной заболевания, его лечением и профилактикой [1]. Кроме того, появилось много форм данного заболевания, обязанных своим происхождением врачебной деятельности, с характерными особенностями клиники, диагностики и лечения. К ним относится инфекционный эндокардит у лиц с имплантированными электрокардиостимуляторами (ЭКС).

Инфекционный эндокардит может развиться в разные сроки после имплантации ЭКС: и через сутки, и 10 лет спустя. Входными воротами инфекции чаще всего являются местные факторы: эрозия кожи в месте нахождения электрода и инфицирование ложа генератора. Основной этиологический фактор инфекционного эндокардита у лиц с ЭКС — стафилококки, преимущественно коагулазонегативные, выделяемые в 75,0–93,5 % случаев. Диагностика данной формы инфекционного эндокардита считается трудной. Средний срок от первых проявлений заболевания до постановки диагноза превышает 7 недель [2].

Приведем историю болезни больного Б., 44 лет, который поступил в отделение терапии ХОСДРЗН с жалобами на надсадный кашель, боли в правой половине грудной клетки, потливость, резкую общую слабость, повышение температуры тела до 39 °С, боли в поясничной

области, усиливающиеся при кашле, кровохарканье.

Заболел 23.12.2000 г., когда после переохлаждения появились озноб, общая слабость, ощущение жара. Температуру тела не измерял до 27.12, принимал анальгин, аспирин. 27.12 впервые измерил температуру, которая составила 39 °С. 29.12 обратился к врачу, был выставлен диагноз правосторонней пневмонии, от госпитализации больной отказался. В связи с ухудшением самочувствия, усилением кашля, появлением болей в грудной клетке был госпитализирован в ургентном порядке 2.01.2001 г. в ЦРБ, где находился на лечении по поводу правосторонней пневмонии до 15.01. Проведенное лечение (ампиокс, цефтриаксон, отхаркивающие препараты) оказалось неэффективным, температура тела возросла до 40 °С, на контрольной рентгенограмме от 15.01 сохранялась очаговая инфильтрация в области нижней доли правого легкого, в связи с чем больной был переведен для дальнейшего лечения в отделение пульмонологии областной больницы. Поскольку больной был ликвидатором ЧАЭС, 16.01 его перевели в отделение терапии ХОСДРЗН.

В анамнезе — аппендэктомия (1979 г.), операция по поводу узлового зоба (1992 г.), язвенная болезнь 12-перстной кишки с 1995 г., почечнокаменная болезнь с почечной коликой в 1998 г. В 1996 г. был диагностирован синдром слабости синусового узла, который протекал с приступами Морганьи-Эдамса-Стокса (МЭС), по поводу чего в 1999 г. имплантирован ЭКС типа demand. В мае 2000 г. проведена реимплантация ЭКС в связи с отказом предыдущего.

При поступлении состояние больного тяжелое. Температура тела — 38,6 °С. Больной стонет от болей в грудной клетке, усиливающихся на вдохе. Кожные покровы бледные, теплые, влажные на ощупь. ЧДД — 20 в 1 мин. В легких — жесткое дыхание, в правой подключичной области выслушивается шум трения плевры. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумы не выслушиваются. АД — 110/70 мм рт. ст. Пульс — 98 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см, безболезненна при пальпации. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Отеков нет.

Клинический анализ крови 17.01: э. $4,1 \cdot 10^{12}/л$; Нв 120 г/л; цв. показатель 0,91; л. $10 \cdot 10^9/л$; э. 1 %; п. 20 %; с. 70 %; л. 6 %; м. 3 %; СОЭ — 37 мм/ч.

Клинический анализ мочи 17.01: уд. вес 1030; белок — едва зам. следы; сахар — не найден; л. 5 — 8 в п. зр; э. — 1–2 в п. зр; цил. гнал. — 2–4 в преп.

Клинический анализ мокроты 17.01: хар. — сл.-гнойный, с красноватыми прожилками, л. — много, э. — немного, БК — отр. При бакпосеве мокроты обнаружен золотистый стафилококк.

Посев венозной крови на стерильность 17.01 — отрицательный.

Рентгенография ОГК 17.01: легкие: справа, несколько выше головки корня, кзади и кверху (вдоль тени средостения и до медиастинальной части верхушки легкого) — сливная инфильтрация легочной ткани с вовлечением в процесс междолевой горизонтальной и медиастинальной плевры. Слева — небольших размеров участки инфильтрации в различных отделах. Синусы свободны. Сердце — без особенностей. ЭКС.

УЗИ 17.02.: незначительная гепатоспленомегалия. Данных об инфекционном эндокардите нет. Больному было назначено лечение: цефобид, метронидазол, нистатин, бромгексин, эуфиллин, неогемодез.

С 19.01 в боковых, заднебоковых отделах правого легкого выслушивалось резко ослабленное дыхание, шум трения плевры, в околопозвоночной области ниже VII ребра слева — мелкопузырчатые влажные хрипы.

22.01 проведено контрольное рентген-исследование ОГК — без существенной динамики. В связи с наличием кровохарканья, отсутствием эффекта антибактериальной терапии у больного был заподозрен туберкулез легких, и в тот же день он был проконсультирован фтизиатром. Диагноз: затянувшаяся двусторонняя стафилококковая пневмония.

С 23.01 больной получал следующую терапию (с учетом чувствительности выделенно-

го из мокроты золотистого стафилококка к антибиотикам): ровамицин — 3 млн ЕД 2 раза в сутки в/в капельно; доксициклин — 0,1 мл 2 раза в сутки в/в капельно, абактал — 400 мг 2 раза в сутки в/в капельно, нистатин, бромгексин, УФОК, гепарин — 5000 ЕД 4 раза в сутки п/к.

Больному проведено исследование крови на ВИЧ, результат отрицательный. Посевы крови на стерильность неизменно оставались отрицательными.

24.01 проведены рентгенография ОГК и томография. Заключение: многофокусная пневмония без динамики.

25.01 повторено УЗИ сердца, по данным которого у больного нет признаков эндокардита и перикардита. Состояние больного оставалось тяжелым: сохранялись фебрильные цифры температуры, выраженная потливость, боли в грудной клетке, кашель, кровохарканье, в связи с чем больной 25.01 был переведен в отделение интенсивной терапии. 26.01 большой осмотрен торакальным хирургом, так как было заподозрено абсцедирование правосторонней пневмонии. Диагноз: очаговая пневмония верхней доли правого легкого и плевропневмония нижней доли правого легкого.

31.01 вновь проведено рентген-исследование ОГК, показавшее выраженную отрицательную динамику: в правом легком сохраняется инфильтрация в верхних отделах, выраженная инфильтрация — в теле и хвосте корня правого легкого с вовлечением плевры. Значительно увеличилась зона инфильтрации справа — перикостально и кзади от III межреберья до V ребра с образованием плевродиафрагмальных шварт, с дальнейшим «подтягиванием» правого купола диафрагмы. В заднем реберно-диафрагмальном синусе справа — небольшое количество жидкости, с вовлечением в процесс диафрагмальной плевры. В левом легком усилилась инфильтрация в теле корня и более выраженными стали фокусы инфильтрации.

1.02 больной вновь осмотрен фтизиатром, высказано мнение о том, что туберкулезная природа поражения легких у больного маловероятна. Тем не менее, рекомендовано проведение бронхоскопии, что и было сделано 2.02. При проведении бронхоскопии обнаружены признаки бронхита.

Несмотря на массивную антибиотикотерапию, положительной динамики пневмонии не отмечалось, что расценивалось как атипичное течение заболевания или проявление какого-то системного процесса. После проведенного консилиума и консультации пульмонолога был выставлен диагноз: двусторонняя пневмония, тяжелое течение. Кровохарканье. ЛН

III ст. Дополнительно больному было назначено введение дексаметазона (16 мг/сутки в/м), фраксипарина (0,3 мл 2 раза в сутки п/к, гепарин отменен), эуфиллина, альбумина.

После введения дексаметазона состояние больного значительно улучшилось: стойко нормализовалась температура, исчезли боли в груди и кровохарканье, уменьшились одышка, потливость. Объективно: состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные, сухие, теплые. ЧДД — 20 в 1 мин. В нижних отделах правого легкого — мелкопузырчатые влажные хрипы. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумы не выслушиваются. ЧСС — 102 уд/мин. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Селезенка не пальпируется. Периферических отеков нет.

При рентген-контроле 12.02 зафиксировано уменьшение участков инфильтрации справа, исчезновение инфильтрации вокруг корня правого легкого, слева — уменьшение в объеме фокусов и интенсивности, однако на уровне IV ребра появился новый фокус инфильтрации.

Несмотря на положительную клиническую и рентгенологическую динамику, настоятельно появилось у больного анемии (количество эритроцитов — $3,5-3,3 \cdot 10^{12}/л$; Hb — 96–102 г/л), возрастание в клиническом анализе крови лейкоцитоза (с $20,4 \cdot 10^9/л$ 4.02 до $26 \cdot 10^9/л$ 12.02), резкий сдвиг формулы белой крови влево (до миелоцитов, юных форм).

12.02 у больного впервые начал выслушиваться систолический шум на верхушке сердца и в точке Боткина-Эрба. Больному срочно проведено УЗИ-исследование, и вновь обнаружено данных, говорящих о поражении клапанного аппарата сердца.

С 15.02 состояние больного начало стремительно ухудшаться: на фоне нормальной температуры появились выраженная одышка в покое, желудочковая экстрасистолия, усугубилась тахикардия. В ночь с 15.02 на 16.02 у больного возникли резкие боли в левой поясничной области, что было расценено как приступ почечной колики с учетом анамнеза. Боли были с трудом купированы введением анальгетиков. 16.02 у больного появились систолический шум на основании сердца, усиливающийся на вдохе, отеки голеней и стоп. Диагноз инфекционного эндокардита трикуспидального клапана уже не вызывал сомнений.

17.02 вновь было проведено УЗИ-исследование сердца: клапанный аппарат левого сердца не изменен. В полости правого предсердия на электродах ЭКС определяются вегетации. Фиброзное кольцо трикуспидального клапана уплотнено, видимых изменений створок трикуспидального клапана нет. Заключение:

бактериальные наложения и тромбы на электродах ЭКС, правосторонний инфекционный эндокардит.

19.02 при рентген-исследовании определяется выраженная отрицательная динамика — в левом и правом легком множественные инфильтраты различных размеров, ими занято до 90 % легочной ткани. Больной консультирован кардиохирургом, рекомендован перевод в кардиохирургическое отделение для оперативного удаления ЭКС.

20.02 больной был переведен в отделение кардиохирургии ОКБ с диагнозом: вторичный инфекционный эндокардит трикуспидального клапана на фоне ЭКС. Множественная тромбоэмболия ветвей легочной артерии. Множественные инфаркт-пневмонии. 22.02 был удален ЭКС. Через 6 ч после операции больной внезапно потерял сознание. Через 7 ч больной умер.

При патологоанатомическом исследовании обнаружен инфекционный эндокардит трикуспидального клапана (вегетации до 12 мм) и митрального клапана (вегетации на хордах размером до 2–4 мм), очаговый гнойный интерстициальный миокардит, тромбоэмболический синдром с поражением органов большого (множественные инфаркты коры лобно-височной области левого полушария головного мозга, ишемический инсульт нижнего полюса левой почки) и малого (тромбоэмболия бифуркации легочной артерии тромбом-наездником, множественные полисегментарные геморрагические инфаркты обоих легких, реактивный серозно-фибринозный плеврит) кругов кровообращения. Причиной смерти больного явился тромбоэмболический синдром с множественной ТЭЛА.

Особенностью данного случая явилась манифестация инфекционного эндокардита тромбоэмболией ветвей легочной артерии с развитием инфаркт-пневманий. Долгое время у больного отсутствовали физикальные и ультразвуковые данные поражения клапанного аппарата сердца. Фактически у больного не определялись основные большие DUKE-критерии инфекционного эндокардита: бактериемия и УЗИ-признаки. Эхокардиография играет важную роль в диагностике заболевания и определяет тактику лечения. При трансторакальной ЭхоКГ вегетации на зонде-электроде определяются только у 16–43 % больных. В случаях инфекционного эндокардита у лиц с имплантированными ЭКС большую ценность имеет чрезпищеводная ЭхоКГ, которая позволяет увидеть вегетации на зонде-электроде у 94 % больных [3]. Поражение трикуспидального клапана в виде его недостаточности и вегетаций на створках при ЭхоКГ-исследовании обнаруживается в 11,0–13,5 % случаев. У

данного больного имелось поражение хорд митрального клапана. Vegetации были небольших размеров, не определялись при УЗИ, однако именно они явились причиной инфарктов мозга и левой почки. Данные неоднократных рентген-исследований легких более свидетельствовали в пользу септической пневмонии, данных об инфаркт-пневмонии не имелось ни на одной рентгенограмме. Инфаркт левой почки был расценен как левосторонняя почечная колика в связи с наличием у больного в анамнезе почечнокаменной болезни и почечной колики в 1998 г. Необходимо отметить, что у данного больного имело место чрезвычайно редкое сочетание поражения митрального и трикуспидального клапанов, что и определило тяжесть течения заболевания. Неэффективность проводимой антибактериальной и антикоагулянтной терапии определялась наличием в полости правого предсердия электрода, на котором имелись достаточно больших размеров вегетации. У больных с протезированными клапанами и ЭКС консервативная терапия инфекционного эн-

докардита является неэффективной, а сохранение зонда-электрода рассматривается как значительный провоцирующий фактор в последующем рецидиве заболевания или развитии тромбоэмболических осложнений.

Учитывая тот факт, что в настоящее время все большему количеству больных проводятся операции по имплантированию ЭКС по поводу СССУ и полной АВ-блокады, а инфекционный эндокардит у лиц с имплантированными ЭКС развивается в 0,5 % случаев [4], необходимо помнить о возможности данного осложнения, всякий раз думать об инфекционном эндокардите, если у больного с ЭКС возникает немотивированная высокая температура, пневмония, не уступающая действию антибиотиков, особенно при появлении кровохарканья, учитывать «малые» признаки инфекционного эндокардита — проливные поты, анемию, спленомегалию, развитие гломерулонефрита, проводить не транссторакальную, а чрезпищеводную ЭхоКГ в сомнительных случаях, что позволит вовремя решить вопрос об оперативном лечении.

Список литературы

1. Таранова М.В., Белокриницкая О.А., Козловская Л.В., Мухин Н.А. «Маски» подострого инфекционного эндокардита. Тер. архив 1999; 5: 47–50.
2. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 224 с.
3. Klug D., Lacroix D., Savoye C. et al. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads. Circulation 1997; 95: 2098–2107.
4. Шевченко Ю.Л., Хубулава Г.Г. Инфекционный эндокардит правых камер сердца. СПб.: Наука, 1996. 230 с.

ВИПАДОК ІНФЕКЦІЙНОГО ЕНДОКАРДИТУ У ХВОРОГО З ІМПЛАНТОВАНИМ ЕЛЕКТРОКАРДІОСТИМУЛЯТОРОМ

В.В. Ніконов, Є.І. Кіношенко, А.Д. Вовк, Л.Г. Чикішева, А.П. Левченко, К.Ю. Кіношенко

Наведено випадок інфекційного ендокардиту у хворого з імплантованим електрокардіостимулятором. Проведено аналіз перебігу захворювання, важкості диференційної діагностики. Відмічена атипова маніфестація захворювання, тривала відсутність фізикальних і ультразвукових симптомів інфекційного ендокардиту. Приведені критерії діагностики інфекційного ендокардиту в осіб з імплантованими електрокардіостимуляторами.

Ключові слова: інфекційний ендокардит, електрокардіостимулятор, трикуспідальний клапан, вегетації, інфаркт-пневмонія, тромбоемболія легеневої артерії.

CASE OF INFECTIVE ENDOCARDITIS PATIENT WITH PACEMAKER

V.V. Nikonov, E.I. Kinoshenko, A.D. Vovk, L.G. Chikisheva, A.P. Levchenko, K.Yu. Kinoshenko

The case of infective endocarditis at the patient with pacemaker has been discussed in paper. The analysis of clinical current of disease, complexities of differential diagnostics is carried out. Atypical manifestation of disease and duration lack of physical and ultrasonic signs of infective endocarditis are marked. The diagnostics criteria of infective endocarditis at the persons with pacemaker are discussed.

Key words: infective endocarditis, pacemaker, tricuspid valve, vegetations, infarct-pneumonia, pulmonary embolism.