

## Список літератури

1. Масюк А.И. Гормональная регуляция желчеотделения: феноменология, возможные молекулярные механизмы. Успехи соврем. биологии 1993; 3, 1: 48–57.
2. Насонов Е.Л. Общая характеристика и механизмы действия глюкокортикоидов РМЖ 1992; 7, 8: 54–61.
3. Reaven G.M., Sauter G.P., Veveera U.F. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiological reviews* 1995; 75: 3: 473–486.
4. Акмаев И.Г. Паравентрикуловагусный путь регуляции углеводного гомеостаза — перспективная биологическая модель в исследовании нейроиммуноэндокринных взаимодействий. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1999; 127, 2: 124–128.
5. Jensen D. The principles of physiology. Apleton-Century-Crofts. New-York, 1990. 1027 p.

### ИЗМЕНЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БЕСКАМЕННЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

**В.Н. Хворостинка, К.В. Вовк**

Обследовано 87 больных хроническим бескаменным холециститом (ХБХ) с разными вариантами дискинезий желчного пузыря. Выявлено накопление МДА в сыворотке крови и мембранах эритроцитов и снижение активности ферментов каталазы и пероксидазы. Изменения более выражены у больных с сопутствующей гипотонически-гиперкинетической дискинезией желчного пузыря. Уровень кортизола существенно повышен у пациентов с гипертонически-гиперкинетической дискинезией желчного пузыря вследствие компенсаторного повышения функции надпочечников. Эти пациенты имели сниженный уровень инсулина в крови вследствие хронического процесса в желчном пузыре. Выявлено нарушение баланса тиреоидных гормонов — относительный дефицит свободного  $T_3$ , увеличение показателя  $T_3/T_4$ , повышение уровня ТТГ. Изменения были более выраженными у больных ХБХ с сопутствующей гипотонически-гипокинетической дискинезией желчного пузыря. Применение диетотерапии, холагогума, церукала, бускопана не вызывало коррекции этих нарушений. Холе-гран в среднетерапевтических дозах устраняет нарушения баланса гормонов у больных ХБХ и корректирует показатели ПОЛ.

**Ключевые слова:** хронический бескаменный холецистит, кортизол, инсулин, тиреоидные гормоны, холе-гран.

### INFLUENCE CHOLE-GRAN IN THE STATUS OF HORMONE IN PATIENTS WITH CHRONIC NONCALCULOUSIS CHOLECISTITIS

**V.M. Chvorostinka, K.V. Vovk**

87 patients with various dyskinesia of gall bladder chronic noncalculousis cholecistitis (CNC) were studied. It was established that MDA in blood and membranes of erythrocytes activation, activity of katalaza and peroxidaza — depressions. Changes are most demonstrated in patients with hypotonic-hypokinetic dyskinesia gall bladder. Level of cortisole was a very high in patients with hypertonic-hyperkinetic dyskinesia of gall bladder as a result of insufficiency of compensatory function of adrenal glands. Those was present low level of insulin in the blood as factor of chronic process in gallbladder. Changes of thyreoid balance are examined — deficiency free  $T_3$ , higher  $T_3/T_4$  and level of TTG. They are most demonstrated in patients with hypotonic-hypokinetic dyskinesia gall bladder. Used dietotherapy, chologogum, cerucal, buscopan in not corrected this changes. Chole-gran in mediumtherapeutic doses are normalization balance of hormones in patients with CNC and correction of level peroxidation.

**Key words:** chronic noncalculousis cholecistitis; thyreoid hormones; cortisol; insulin; Chole-gran.

## ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ І ХОЛЕЛІТІАЗУ, АСОЦІЙОВАНИХ ІЗ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИМИ ІНФЕКЦІЯМИ ТА ЇХ ЛІКУВАННЯ

**Ю.І. Решетілов, Н.М. Проценко, Л.П. Кузнєцова, О.І. Токаренко,  
М.М. Сурмило, О.О. Кремзер, О.Ю. Клавдієва**

**Запорізький інститут удосконалення лікарів**

Хворим із хронічним холециститом і холелітазом у сполученні з хронічним гастродуоденітом, виразковою хворобою дванадцятипалої кишки і внутрішньоклітинною інфекцією призначалося лікування, що вело до зміни функціонального стану жовчного міхура, зниженню літогенності жовчі і перериванню процесу каменеутворення. Проводилася базисна терапія і лікування імуномодуючим препаратом (циклофероном). Дози і схеми лікування залежали від активності процесу, титру антитіл.

**Ключові слова:** хронічний холецистит, холелітаз, внутрішньоклітинні інфекції, супутня патологія гастродуоденальної зони, циклоферон.

Виявлена чітка залежність виникнення дискинезій, хронічного холециститу (ХХ) та холелітазу (ХЛ) від перенесених гострих інфекційних захворювань (вірусний гепатит, сальмонельоз, дизентерія та інші), хронічних інфекцій (хронічний аднексит, тонзиліт, гайморит тощо), порушень біоценозу в кишечнику, алергічних реакцій, нервових розладів, зайвої маси тіла і гіперхолестеринемії [1–3]. Важливу роль у розвитку захворювань жовчного

міхура займають сенсibiliзація організму до автомікрофлори, застій жовчі, зміни її фізико-біохімічних властивостей, порушення ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот, рівень холестерину, фосфоліпідів; зміни індексу літогенності жовчі та процесу перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту [2, 3].

Зростання числа хворих на ХЛ, кількості холецистектомій і неефективність їх у 7–20 % випадків

зумовлює збільшення кількості хворих із післяхолецистектомічним синдромом [2–4]. Виникнення ускладнень у ранньому й пізньому післяопераційних періодах найчастіше зумовлено порушеннями фазної моторики шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК), відсутністю диференційного підходу до її корекції в доопераційному періоді. Велике значення приділяється вивченню у хворих на ХХ адаптаційних можливостей організму, стану клітинного й гуморального імунітету, дисбалансу біологічних елементів у крові й жовчі, значенню цитокінів [3, 5].

У сучасній літературі ми не зустрічали даних про вплив внутрішньоклітинної інфекції (ВКІ) на перебіг захворювань жовчовивідних шляхів (ЖВШ) у хворих на хронічний гастродуоденіт (ХГД) із виразковою хворобою (ВХ) ДПК. Тому вивчення цієї проблеми й застосування ефективних методів лікування уявляються нам актуальними.

Метою роботи було виявлення впливу ВКІ на особливості клінічного перебігу ХХ і ХЛ із супутньою патологією гастродуоденальної зони та оцінка дії циклоферону.

**Матеріал і методи.** Під наглядом перебувало 229 хворих на ХХ і ХЛ із супутньою патологією гастродуоденальної зони (ХГД і ВХ ДПК). Із них 84 (36,7 %) обстежено на ВКІ (віруси гепатиту А, В, С, Д; цитомегаловірус, герпес-віруси, токсоплазми, хламідії): 47 хворих на ХХ (35 жінок і 12 чоловіків) і 37 — на ХЛ (30 жінок і 7 чоловіків) із супутньою патологією гастродуоденальної зони.

Кислотоутворююча функція шлунка, тиск верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, розміри жовчного міхура, печінки та підшлункової залози, особливості жовчовиділення вивчали у взаємозв'язку з міжтравною фазною моторикою ДПК методом поліметрії та ультразвукового моніторингу.

Фіброгастродуоденоскопія проводилась за загальноприйнятною методикою з біопсією слизової оболонки шлунка та ДПК і гістологічним дослідженням.

В лабораторії «Брайт-Біо» за допомогою наборів для імуноферментного аналізу фірми «Ergenics» (Ізраїль) визначали наявність і титри специфічних антитіл (IgM та IgG). Для підтвердження вірусної контамінації використовували прилади й набори для полімеразної ланцюгової реакції на базі міського гепатоцентру.

**Результати та їх обговорення.** Найчастіше виявлялись цитомегаловірусна та герпесвірусна інфекції при ХХ і ХЛ. При ХХ IgG цитомегаловірусу виявили у 42 (89,4 %) хворих, при ХЛ — у 34 (91,9 %); герпесвірусну інфекцію — у 42 (89,4 %) і 32 (86,5 %) хворих відповідно. Підвищені титри антитіл у хворих на ХХ і ХЛ із супутньою патологією гастродуоденальної зони й асоційовані з внутрішньоклітинною інфекцією зустрічались у 2,0–2,5 раза частіше, ніж в популяції. Це може бути критерієм, який вказує на значення внутрішньоклітинної інфекції в розвитку ХХ і ХЛ. Поява титрів IgM дозволяє говорити про наявність гострої інфекції.

Клінічна картина характеризувалася, перед усім, больовим синдромом. Локалізація, характер болю, протяжність були пов'язані з видом дискінезії ЖВШ, фазною моторикою ДПК. Підсилення болю мало залежність від стадії хвороби, нерідко від незначних відхилень у харчуванні.

Були виявлені ехоскопічні ознаки, характерні для ХХ і ХЛ: потовщення стінки жовчного міхура, згущення жовчі, конкременти з еходоріжкою. Ви-

міряли розміри жовчного міхура, печінки і підшлункової залози, які залежали від фази міжтравної моторики ДПК.

Основними синдромами при ХХ були больовий і диспепсичний, а при ХЛ — больовий, диспепсичний і холестатичний. У жінок частіше відмічались постійні тупі, стисні болі в правому підребер'ї, які підсилювались після їжі або без очевидних причин. Крім больового синдрому, часто виявлявся диспепсичний синдром. При більш довгому перебігу ХХ і ХЛ і приєднанні хронічного панкреатиту з'являлися симптоми екзокринної недостатності підшлункової залози.

Найчастіше при ХХ і ХЛ, асоційованих із ВКІ, виявлялись астеновегетативний синдром, захворювання верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, рефлюксна хвороба, хронічні вірусні ураження печінки та підшлункової залози, ендокринопатії. У жінок часто виявлялись аднексити, міоми матки, мастопатії, у чоловіків — хронічні захворювання простати.

До особливостей клініки ХХ і ХЛ, асоційованих з інфекцією, треба віднести те, що перелічені симптоми й синдроми та супутні захворювання зустрічались частіше, ніж у популяції. Друга особливість — у хворих на ХХ або ХЛ зустрічалась клініка двох або більше супутніх захворювань.

Ураження гастродуоденальної зони залежали від асоціації з видом інфекції та ступенем контамінації. Помічено, що при поєднанні різних видів інфекції вражались різні органи й системи. Якщо виявлялися специфічні IgG-негативний і IgM-позитивний, таке становище розглядалось як фаза первинного інфікування. У комбінації IgG-позитивний — IgM-негативний не виключається наявність гострої інфекції. В цих випадках важливим є рівень специфічних IgG, який може свідчити про латентну фазу захворювання. Для виявлення динаміки титру IgG і уточнення активності інфекційного процесу необхідно виконати дослідження парних сироваток, узятих з інтервалом у 3–4 тижні.

Усім хворим на ХХ і ХЛ, асоційованими з ВКІ, супутньою патологією гастродуоденальної зони, поряд із базисною терапією призначали індуктор ендогенного інтерферону — циклоферон за стандартною схемою. Циклоферон є найбільш адекватним, цілеспрямованим, ефективним і зручним, добре переноситься хворими, не викликає важких ускладнень, і тільки у 9 % хворих з'являються скарги на головний біль, який зникав після відміни препарату [6]. Уже після двох-трьох ін'єкцій хворі повідомляли про появу сил, бадьорості, зменшення неприємних відчуттів у суглобах і м'язах, поліпшення сну. Поряд із позитивною динамікою клінічної картини та самопочуття у хворих було відмічено зниження титрів антитіл до гепатотропних вірусів, цитомегаловірусу, токсоплазм у 76 % пролікованих, у 98,7 % нормалізувались показники крові та жовчі, фази міжтравної моторики ДПК, внутрішньопорожнинний тиск у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Циклоферон має здібність утворювати інтерферони в організмі. Основними продуцентами «власного» ендогенного інтерферону є імунокомпетентні клітини — лейкоцити, макрофаги, фібробласти, а також епітеліальні клітини. Циклоферон — це унікальний аналог рослинного алкалоїду *Citrus grandis*, який має пролонгований протівірусний, протизапальний, імуномодулюючий вплив. Інтерферони захищають організм від інфі-

кування вірусами, бактеріями і простішими, зупиняють ріст злоякісних клітин, потенціюють лімфотоксини. Активне вироблення інтерферонів в організмі — це запорука стійкості до виникнення захворювання і швидкої локалізації осередку інфекції у випадку його виникнення.

Циклоферон сприяє корекції імунного статусу організму, відновлюючи виробку інтерферону і нормалізуючи стан імунної системи як у випадках імунодефіциту, так і при аутоімунних станах. Препарат призначається при гепатиті А, В, С, Д, Е, герпес- і цитомегаловірусній інфекції, хламідіозі, нейровірусній інфекції, грибкових захворюваннях і інших інфекціях; при таких захворюваннях, як ревматоїдний артрит, ендометріоз, фіброміома, простатит та ін. Протипоказаннями до призначення циклоферону є вагітність, декомпенсований цироз печінки [2, 3]. Дози й схеми лікування залежали також від активності процесу, титру антитіл. Терапія розцінювалась як ефективна, якщо при призначенні специфічного лікування через 3–4 тижні виявлялось зниження титрів IgG.

Хворим на ХХ і ХЛ із супутніми ХГД і ВХ ДПК застосовувались також антихелікобактерні та антисекреторні препарати, які вели до зниження запалення й відновлення фазності міжтравної моторики верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, що сприяло нормалізації пофазного виділення жовчі та її біохімічного складу. Використовували гастропак, пілобакт, флемоксин із метронідазолом

і опразолом або паріетом, фромлід і інші препарати та схеми, відтестовані за методикою кафедри. Поряд з цими препаратами призначались галстена, фебіхол або гепабене. На 5–10-й день лікування у 75 % хворих зникли клінічні прояви холециститу, а також спостерігалось зниження літогенних властивостей жовчі. При цьому збільшувався рН жовчі, що свідчить про усунення запальних змін у жовчному міхурі, а в подальшому зменшувався вміст холестерину та жовчних кислот, кількість мікролітів.

#### Висновки

Встановлено тісний взаємозв'язок порушень моторно-евакуаторної функції верхніх відділів шлунково-кишкового тракту із змінами рН шлунка та дванадцятипалої кишки, дисбалансу тону сфінктерного апарату та жовчного міхура у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки та хронічний гастродуоденіт, хронічний холецистит і холелітіаз при наявності внутрішньоклітинної інфекції.

Циклоферон є ефективним препаратом при лікуванні внутрішньоклітинної інфекції у хворих на хронічний холецистит і холелітіаз із супутніми хронічним гастродуоденітом і виразковою хворобою дванадцятипалої кишки. Включення його в комплексне лікування при загостренні цих хвороб веде до поліпшення загального стану, нормалізації функцій жовчного міхура й печінки, підвищення імунологічної реактивності.

#### Список літератури

1. Бабак О.Я. Хронические гепатиты. К.: Блиц-Принт АО; Блиц-информ, 1999. 208 с.
2. Харченко Н.В., Анохина Г.А., Опанасюк Н.Д., Родонежская Е.В., Черненко В.В. Клиническая гастроэнтерология; Под ред. Н.В. Харченко. К.: Здоров'я, 2000: 172–192.
3. Хворостинка В.Н., Шапкин В.Е. Особенности иммунологической реактивности и реабилитации больных хроническим бескаменным холециститом. Вестн. проблем современ. мед. 1995; 5: 84–87.
4. Adams D., Borowicz F., Cunnigham J. Bile duct complication after of laparoscopic cholecystectomy. Surg. Endoscop. 1993; 7: 79–93.
5. Решетиллов Ю.И., Дмитриева С.Н. Системные полигландулопатии и «маски» заболеваний в гастроэнтерологии. Гастроэнтерология: Республ. міжвідом. зб. Дніпропетровськ, 2000; 31: 161–165.
6. Юшин Н.И., Мамчур В.И., Захаров В.К. и др. Циклоферон и другие иммуностропные средства в терапии больных вирусной, сифилитической и урогенитальными инфекциями, а также некоторыми дерматозами: Метод. рекомендации; Под общей ред. проф. В.П. Федотова. Днепропетровск, 1999: 36.

#### НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ХОЛЕЦИСТИТА И ХОЛЕЛИТИАЗА, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВНУТРИКЛЕТЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ И ИХ ЛЕЧЕНИЕ

Ю.И. Решетиллов, Н.Н. Проценко, Л.Ф. Кузнецова, Н.Н. Сурмило, А.И. Токаренко, А.А. Кремзер, Е.Ю. Клавдиева

Больным с хроническим холециститом и холелитиазом в сочетании с хроническим гастродуоденитом, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и внутриклеточной инфекцией назначалось лечение, которое вело к изменению функционального состояния желчного пузыря, снижению литогенности желчи и прерыванию процесса камнеобразования. Проводилась базисная терапия и лечение иммуномодулирующими препаратами (циклофероном). Дозы и схемы лечения зависели от активности процесса, титра антител.

**Ключевые слова:** хронический холецистит, холелитиаз, внутриклеточные инфекции, сопутствующая патология гастродуоденальной зоны, циклоферон.

#### SOME FEATURES OF CURRENT CHRONIC CHOLECYSTITIS AND CHOLELITHIASIS, ASSOCIATED WITH INTRACELLULAR BY INFECTIONS AND THEIR TREATMENT

Yu.I. Reshetilov, N.N. Prochenko, L.F. Kuznetsova, N.N. Surmilo, A.I. Tokarenko, A.A. Kremzer, E.Yu. Klavdieva

The patients with a chronic cholecystitis and cholelithiasis carried out treatment of chronic and peptic ulcer with intracellular infection and then the treatment was assigned which carried on to change of the functional state of bile cyst, biochemical changes of chole. The basic therapy and treatment by preparations (Cicloferone) was carried out. The doses and scheme treatment depended on activity of the process, concentration of antibodies.

**Key words:** chronic cholecystitis, cholelithiasis, intracellular infection, accompanying pathology gastroduodenalis of a zone, Cicloferone.

## ПАРЦИАЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

**Ж.Д. Семидоцкая, И.А. Чернякова, Е.А. Красовская, А.Е. Березовский**

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изложены результаты обследования и лечения ингибиторами АПФ и низкомолекулярными гепаринами 41 больного диабетической нефропатией. Изучали микроальбуминурию, экскрецию  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой методом ИФА, показатели динамической реносцинтиграфии с использованием  $^{131}\text{J}$ -гиппурана в условиях лечения ингибиторами АПФ и низкомолекулярными гепаринами. Обнаружены признаки канальцевых дисфункций (увеличение экскреции  $\beta_2$ -микроглобулина, удлинение  $T_{1/2}$ ). Выявлено нефропротекторное действие в отношении клубочков и канальцев эналама и фрагмина.

**Ключевые слова:** диабетическая нефропатия, клубочки, канальцы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, низкомолекулярные гепарины.

В последние годы идет оживленная дискуссия о роли тубулоинтерстициального компонента в прогрессировании болезней почек [1–4]. Выявлена строгая корреляционная зависимость изменения функций канальцев и скорости клубочковой фильтрации от морфологической структуры интерстиция. Согласно данным [2] при всех заболеваниях почек, независимо от их этиологии, прежде всего страдают интерстиций и канальцы, тогда как клубочки вовлекаются значительно реже. Частота повреждений интерстиция колеблется от 8 % при минимальном гломерулонефите до 70 % при диабетической нефропатии (ДН) [3]. Причины тубулоинтерстициального повреждения почек при ДН остаются далекими от понимания, а механизмы их развития сложны, трактовка неоднозначна.

Целью данного исследования было изучение функций канальцевых почек у больных различными стадиями ДН.

**Материал и методы.** Обследован 41 больной ДН, из них 27 страдали сахарным диабетом (СД) I типа (1-я группа), 14 — СД II типа (2-я группа).

Диагноз устанавливали на основании общеклинических методов исследования. В комплекс обследования было включено изучение уровня микроальбуминурии и экскреции  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Для оценки раздельной и суммарной выделительной функции почек использована динамическая экскреторная реносцинтиграфия с  $^{131}\text{J}$ -гиппураном.

**Результаты.** При обследовании больных 1-й группы микроальбуминурия до 1 г/л обнаружена у 12 больных, более 1 г/л — у 5; у 10 больных выявлена только микроальбуминурия. У 4 больных микроальбуминурия находилась в пределах нормы — от 8,2 до 30 мкг/мл, в среднем  $(13,7 \pm 9,2)$  мкг/мл, у 6 — превышала показатели контрольной группы — от 42,5 до 240 мкг/мл, в среднем  $(152 \pm 10,0)$  мкг/мл. Отмечена положительная корреляция микроальбуминурии с продолжительностью СД ( $r=+0,72$ ), с продолжительностью АГ ( $r=+0,6$ ), отрицательная с возрастом в момент выявления СД ( $r=-0,56$ ).

У 20 больных функция почек была достаточной: уровень креатинина колебался от 62 до 100 мкмоль/л, в среднем составляя  $(78,6 \pm$

$12,3)$  мкмоль/л. У двух больных констатирована хроническая почечная недостаточность (ХПН) I ст. (креатинин крови от 121 до 128 мкмоль/л), у трех — ХПН II ст. (креатинин крови от 211 до 419 мкмоль/л; мочевины от 17,1 до 26,2 ммоль/л), у двух — терминальная уремия (креатинин крови от 830,3 до 1250 мкмоль/л). У трех больных с достаточной функцией почек обнаружена изогипостенурия в пробе Зимницкого.

Уровень  $\beta_2$ -микроглобулина в моче варьировал от 0,01 до 0,375 мкг/мл, в среднем составляя  $(0,26 \pm 0,07)$  мкг/мл; нормальным он был у 34,2 % обследованных 1-й группы (колебания от 0,01 до 0,219 мкг/мл, в среднем  $(0,15 \pm 0,01)$  мкг/мл) и повышенным у 65,8 % (колебания от 0,31 до 0,375 мкг/мл, в среднем  $(0,35 \pm 0,06)$  мкг/мл).

У всех больных 1-й группы отмечена артериальная гипертензия (АГ), продолжительность которой колебалась от 1 до 15 лет, в среднем  $(3,3 \pm 0,3)$  года. Пограничная АГ констатирована у 11 обследованных, мягкая — у восьми, умеренная — у шести, тяжелая — у двух.

При обследовании больных 2-й группы микроальбуминурия до 1 г/л отмечена у пяти больных, более 1 г/л — у трех и микроальбуминурия — у шести. Уровень микроальбуминурии колебался от 2 до 19 мкг/мл, в среднем  $(10,3 \pm 0,8)$  мкг/мл. Выявлена положительная корреляция микроальбуминурии и продолжительности СД ( $r=+0,8$ ), АГ ( $r=+0,6$ ). Достаточная функция почек констатирована у девяти больных; у двух констатирована ХПН I ст. (креатинин крови от 8,8 до 11,2 ммоль/л), у одного — ХПН II ст. (креатинин от 224 до 383 мкмоль/л) и у двух — ХПН III ст. (креатинин от 893 до 1400 ммоль/л). У двух больных с достаточной функцией почек отмечена изогипостенурия в пробе Зимницкого.

Уровень  $\beta_2$ -микроглобулина в моче колебался от 0,03 до 0,458 мкг/мл, в среднем составляя  $(0,28 \pm 0,04)$  мкг/мл; у 28,2 % обследованных этот показатель находился в пределах нормальных величин — от 0,03 до 0,3 мкг/мл, в среднем  $(0,21 \pm 0,05)$  мкг/мл; у 71,8 % содержание  $\beta_2$ -микроглобулина в моче было повышенным — колебания от 0,34 до 0,39 мкг/мл, в среднем  $(0,38 \pm 0,03)$  мкг/мл.

У всех больных выявлена АГ продолжительностью от 1 до 10 лет, в среднем  $(4,3 \pm 0,4)$  года.

Пограничная АГ констатирована у трех пациентов, мягкая — у четырех, умеренная — у двух, тяжелая — у трех.

Показатели динамической реносцинтиграфии свидетельствуют о значительном снижении секреторной функции канальцев у больных ДН:  $T_{1/2}$  составляло  $17,6 \pm 0,9$  для правой почки и  $15,7 \pm 0,7$  для левой.  $T_{\max}$  несколько превышало показатели нормы, что свидетельствует о повышении функции канальцев и более быстром прохождении изотопа.

Обнаружена корреляционная зависимость между  $T_{\max}$  и продолжительностью СД ( $r = -0,99$ ), уровнем  $\beta_2$ -микроглобулина мочи ( $r = -0,8$ ).  $T_{1/2}$  коррелирует с уровнем  $\beta_2$ -микроглобулина ( $r = +0,44$ ) и с уровнем микроальбуминурии ( $r = +1,0$ ).

В последние годы препаратом выбора в лечении ДН являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), которые обладают нефропротекторным действием и способны замедлить или предотвратить развитие ДН [5–7].

Перспективным представляется также использование низкомолекулярных гепаринов, которые согласно клиническим и экспериментальным данным восстанавливают структуру базальной мембраны клубочков почек при ДН [8, 9]. Однако влияние этих препаратов на состояние функции канальцев не изучено. ИАПФ «Энам» назначался 30 больным ДН в дозе 20 мг/сут в течение трех недель. Лечение препаратом «Энам» сопровождается снижением АД: в I группе с  $(158,8 \pm 9,3) / (100,4 \pm 8,6)$  до  $(134,5 \pm 6,8) / (86,1 \pm 5,3)$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ) и во 2-й с  $(168,3 \pm 7,3) / (98,2 \pm 4,4)$  до  $(139,1 \pm 10,3) / (82,5 \pm 3,1)$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). У трех больных гипотензивный эффект отсутствовал. Снижается уровень микроальбуминурии с  $(84,8 \pm 6,8)$  до  $(45,5 \pm 4,8)$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ) и экскреция  $\beta_2$ -микроглобулина с  $(0,27 \pm 0,03)$  до  $(0,13 \pm 0,06)$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ).

У двух больных отмечено повышение микроальбуминурии после приема энама и у трех — повышение экскреции  $\beta_2$ -микроглобулина. У двух больных СД II типа отмечено также нарастание креатинина, мочевины, протеинурии к концу курса лечения энамом.

У всех больных обнаружено также уменьшение  $T_{1/2}$  с  $(17,6 \pm 0,9)$  до  $(13,7 \pm 0,7)$  мин ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует об улучшении функции канальцев.

Одиннадцати больным ДН назначили фрагмин. У шести из них функция почек была достаточной; у пяти больных была терминальная уремия, они находились на программном гемодиализе. Больные с достаточной функцией почек получали фрагмин по 5000 ЕД (0,2 мл) в сутки подкожно в течение двух недель. Пациентам с терминальной уремией фрагмин вводился в диализные дни в/в. После лечения у больных с ХПН 0 ст. увеличилась экскреция  $\text{Na}^+$  с мочой с  $(102,3 \pm 10,3)$  до  $(128,6 \pm 8,4)$  ммоль/сут, уменьшилась экскреция  $\text{K}^+$  с  $(46,3 \pm 6,3)$  до  $(39,5 \pm 9,8)$  ммоль/сут, снизилась экскреция  $\beta_2$ -микроглобулина с  $(0,35 \pm 0,04)$  до  $(0,28 \pm 0,02)$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ), исчезла протеинурия.

В группе больных с терминальной ХПН после 12 сеансов гемодиализа экскреция  $\beta_2$ -микроглобулина уменьшилась с 0,48 до 0,34 мкг/мл, протеинурия снизилась с 2,33 до 1,84 г/сут.

**Обсуждение результатов.** Уже на начальных стадиях ДН обнаруживаются не только нарушения состояния базальной мембраны клубочков (БМК)

в виде микроальбуминурии, но и признаки канальцевых дисфункций: повышение экскреции  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой, снижение секреторно-экскреторной функции канальцев по данным динамической реносцинтиграфии. Традиционно изменения почечного интерстиция при СД связывают с протеинурией, повышением креатинина в крови, снижением функции канальцев.

При ДН тубулоинтерстициальные изменения могут предшествовать поражению клубочков и даже вызывать вторичную гломерулопатию по механизму обратной связи [4].

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что канальцевые нарушения могут развиваться уже на ранних стадиях ДН. ИАПФ и низкомолекулярные гепарины обладают нефропротекторным эффектом не только в отношении клубочков (снижение микро- и макроальбуминурии, уровень креатинина и мочевины в крови), но и на функцию канальцев: снижается экскреция  $\beta_2$ -микроглобулина, улучшаются показатели динамической реносцинтиграфии (уменьшение  $T_{1/2}$ ). Эти эффекты могут быть связаны с непосредственным положительным влиянием на селективную проницаемость базальной мембраны канальцев, улучшением внутрипочечной гемодинамики, угнетением «фактора роста» АII, который вызывает гипертрофию канальцевого эпителия и эндотелия сосудов почки. Обнаруженное повышение микроальбуминурии у двух больных и экскреции  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой у трех больных связано, по-видимому, с генетической неоднородностью больных СД [10–12]. Вопрос о первичности и вторичности поражений различных структур почки при сахарном диабете остается дискуссионным. Исходя из современных представлений о патогенезе диабетической нефропатии, связи всех ее проявлений прежде всего с гипергликемией, наиболее убедительной представляется концепция о параллельном и одновременном развитии клубочковых, тубулоинтерстициальных и сосудистых поражений при сахарном диабете.

## Выводы

1. У больных диабетической нефропатией уже на ранних стадиях развиваются канальцевые дисфункции, что подтверждается повышением экскреции  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой и удлинением времени полувыведения  $^{131}\text{J}$ -гиппурана почками.
2. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента положительно влияют не только на состояние гломерулярного аппарата почек (уменьшение микроальбуминурии), но и функцию канальцев (уменьшение экскреции  $\beta_2$ -микроглобулина, укорочение времени полувыведения радиофармацевтика почками).
3. Низкомолекулярные гепарины обладают нефропротекторным действием на клубочки и канальцы.
4. В комплексное лечение больных диабетической нефропатией на начальных стадиях ее развития рекомендуется включать ингибиторы АПФ и низкомолекулярные гепарины, что позволит продлить додиализный период, улучшить качество жизни больных.
5. Низкомолекулярные гепарины улучшают остаточную функцию нефронов больных, находящихся на программном гемодиализе.

## Список литературы

1. Коначенко М.С., Шостка Т.Д. Основные механизмы развития тубулоинтерстициальных поражений при болезнях почек. Нефрология 2000; 4, 1: 10–15.
2. Nath K.A. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. Amer. J. Kidney Dis. 1992; 20: 1–17.
3. Bohle A., Muller G.A., Wehrman M. Pathogenesis of chronic renal failure in the primare glomerulonephritis, renal vasculopathies and chronic interstitial nephrities. Kidney Int. 1996; 54: 2–9.
4. Liadch F. Significance of tubulointerstitial changes in diabetic renal disease. Kidney Int. 1996; 49 (suppl. 54): 141–144.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М.: Универсум паблишинг, 2000. 239 с.
6. Muler H., Johnsen S., Bjorck S. Long-term enalapril treatment in diabetic nephropathy. Kidney Int. 1994; 45 (suppl. 45): 141–144.
7. Мартинюк Л.П., Франчук М.М., Зелінська С.І. та ін. Доцільність застосування лізиноприлу для лікування та попередження прогресування діабетичної нефропатії: Зб. наук. праць «Актуальні проблеми нефрології». К., 2001: 66–69.
8. Лукашов С.М., Кувик І.П. Наш досвід патогенетичного лікування діабетичної нефропатії на основі сучасних фармакотерапевтичних засобів: Зб. наук. праць «Актуальні проблеми нефрології». К., 2001: 64–66.
9. Шестакова В.М., Воронцов А.В., Чугунова Л.А. и др. Глюкозаминогликаны — новый подход к лечению диабетической нефропатии. Клини. фармакол. и терапия 1997; 1: 80–81.
10. Кондрашов Я.Ю., Шестакова М.В., Чугунова Л.А. и др. Стратегия поиска маркеров генетической предрасположенности к сосудистым осложнениям сахарного диабета на примере диабетической нефропатии. Сахарный диабет 1998; 1: 22–25.
11. Deckert T., Horowitz J.M., Kofoed-Enevoldsen A. et al. Possible genetic defects in regulation of glycosaminoglycans in patients with diabetic nephropathy. Diabetes 1997; 40: 764–770.
12. Ha S-K., Seo J-K. Insertion deletion polymorphism in ACE gene as a predictor for progression of diabetic nephropathy. Kidney Int. 1997; 62 (suppl. 60): 28–32.

## ПАРЦІАЛЬНІ ФУНКЦІЇ НИРОК У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ

Ж.Д. Семидоцька, І.О. Чернякова, К.О. Красовська, О.Є. Березовський

Викладено результати дослідження і лікування 41 хворого на діабетичну нефропатію. Вивчали мікроальбумінурію, екскрецію  $\beta_2$ -мікроглобуліну з сечею за методом ІФА, показники динамічної реносцинтиграфії з використанням  $^{131}\text{I}$ -гіпурану в умовах лікування інгібіторами АПФ і низькомолекулярними гепаринами. Виявлено ознаки каналцевих дисфункцій (підвищення екскреції  $\beta_2$ -мікроглобуліну, збільшення  $T_{1/2}$ ). Показано нефропротекторний вплив у відношенні до клубочків і каналців енаму і фрагміну.

**Ключові слова:** діабетична нефропатія, клубочки, каналці, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, низькомолекулярні гепарини.

## PARTIALS KIDNEYS FUNCTIONS OF PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY

Zh.D. Semydovskaya, I.A. Chernjakova, E.A. Krasovskaya, A.E. Berezowskiy

Results of investigation and treatment of 41 patients suffered from diabetic nephropathy, which were treated with ACE inhibitors and LM heparin are observed. We were investigated microalbuminuria, excretion of  $\beta_2$ -microglobulin in urine by IFA, data of dynamic renoscintigraphy with using  $^{131}\text{I}$ -Hippuran in patients had taken ACE inhibitors. Signs of tubules disorders (increasing of excretion of  $\beta_2$ -microglobulin, enlargements of  $T_{1/2}$ ) were found. Enam and Fragmin have protective influence on glomerules and tubules.

**Key words:** diabetic nephropathy, glomerules, tubules, ACE inhibitors, LM heparin.

## СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ С ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЫЛЕВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЛЕГКИХ

В.П. Брыкалин

ГП «Харьковский научно-исследовательский институт гигиены труда и профзаболеваний»

Обследовано 60 больных с пылевой патологией легких. У всех обследованных определены содержание продуктов перекисного окисления липидов и активность ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной защиты. Уровень свободнорадикальных процессов зависит от тяжести воспалительно-фиброзных изменений в легких.

**Ключевые слова:** пылевой бронхит, пневмокониоз, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, хемилюминесценция.

В ряде производств различных отраслей машиностроения (сварочном, литейном и др.), несмотря на постоянное совершенствование технологических процессов, не устранены такие неблагоприятные производственные факторы, как запы-

ленность, токсические аэрозоли, нагревающий микроклимат и др.

Загрязнение воздуха производственных помещений газообразными окислительными поллютантами, ингаляционные поступления в организм ме-

таллов с переменной валентностью и других ксенобиотиков, воздействие пыли преимущественно смешанного состава, с одной стороны, и изменение реактивности организма в условиях хронического социального стресса, возросшей химизации среды обитания (дым, смог, раздражающие химические вещества), с другой, приводят к изменению структуры профессиональной пылевой патологии органов дыхания и клинического течения заболеваний.

Наиболее распространенной формой профессиональной патологии органов дыхания рабочих машиностроения являются пневмокониозы и пылевой бронхит. В последние годы соотношение этих форм профессиональной бронхолегочной патологии изменилось в сторону повышения удельного веса пылевого бронхита [1–3].

Клинические варианты пылевой патологии прежде всего определяются особенностями условий труда (уровнем запыленности, дисперсностью пыли, длительностью пребывания в запыленной атмосфере) и стажем работы во вредных условиях. Нельзя также не учитывать значение ряда непрофессиональных факторов, таких как табакокурение, перенесенные бронхолегочные заболевания, отягощенная наследственность, возраст.

Экспериментальными и клиническими исследованиями установлено, что одним из ведущих патогенетических механизмов повреждающего действия пыли, сварочных аэрозолей является нарушение процесса липопероксидации, связанного с активацией системы свободнорадикального окисления (СРО) и перекисного окисления липидов (ПОЛ) [2, 4].

Высокая биологическая агрессивность аэрозолей определяется наличием в их составе больших количеств марганца, железа, фтора [5]. Доказана важная роль соединений железа в процессе инициации СРО и ПОЛ и реализация их токсического действия на ткань легких, миокарда, печени [4, 5]. Выраженным прооксидантным действием обладают оксиды азота и озон, входящие в состав сварочного аэрозоля. При сочетанном действии сварочного аэрозоля и тепловой нагрузки наблюдается эффект суммации неблагоприятного влияния этих факторов на функциональное состояние системы СРО [4].

Активное изучение процессов СРО и ПОЛ убедительно доказывает их роль в качестве неспецифического патогенетического звена формирования многих патологических процессов в организме, в том числе и у больных с профессиональной патологией легких [2].

Целью работы явилось изучение функционального состояния систем СРО-АОЗ по интегральному показателю спонтанной хемилюминесценции [6], определению продуктов ПОЛ и некоторых показателей антиоксидантной защиты [6] у рабочих машиностроительных профессий, больных пылевым бронхитом или пневмокониозом, в зависимости от особенностей производственного процесса.

**Материал и методы.** Обследованы 60 больных, находившихся на лечении в клинике института, из них 42 электросварщика и 18 литейщиков. Средний возраст обследованных ( $52,3 \pm 1,8$ ) года. Средний производственный стаж ( $23,5 \pm 1,8$ ) года. В группе электросварщиков диагноз пылевого бронхита (ПБ) был установлен у 24 больных: у 8 — I стадии и у 16 — II. Диагноз пневмокониоза I ста-

дии установлен у 18 больных этой профессиональной группы. У 18 рабочих литейных цехов был установлен диагноз ПБ I–II стадии. Верификация диагнозов осуществлялась на основании общепринятых критериев и методических рекомендаций [3].

Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда рабочих свидетельствует о длительном воздействии минеральной пыли и сварочного аэрозоля, концентрация которых в воздухе рабочей зоны в несколько раз превышает уровень ПДК (предельно допустимой концентрации). Наиболее неблагоприятными были условия труда в литейных цехах, работа в которых характеризовалась не только воздействием высоких концентраций пыли, содержащей кварц, но и микроклиматом, обусловленным нагреванием.

**Результаты.** Высококочувствительным и информативным методом интегральной регистрации свободнорадикальных процессов в организме является хемилюминесценция (ХЛ) биологических материалов. У всех обследованных больных уровень спонтанной ХЛ достоверно повышен в сравнении со здоровыми. Установлено, что уровень свободнорадикальных процессов зависит от тяжести воспалительно-фиброзных изменений в легких. Показатели спонтанной ХЛ у больных ПБ II стадии и пневмокониозом достоверно выше ( $p < 0,05$ ) в сравнении с аналогичными показателями больных ПБ I стадии. Уровень спонтанной ХЛ, коррелирующий с тяжестью воспалительно-фиброзных изменений в легких, может рассматриваться как неспецифический маркер активности этих процессов.

Содержание диеновых конъюгат (ДК) достоверно повышено практически у всех обследованных больных по сравнению со здоровыми, за исключением группы больных ПБ I стадии. Статистическая недостоверность у этой группы больных обусловлена как малочисленностью, так и индивидуальным диапазоном колебаний. Установлено достоверное повышение как промежуточных, так и конечных продуктов ПОЛ у всех обследованных больных, о чем свидетельствует повышение уровня  $Fe^{2+}$ -индуцированной ХЛ и показателей МДА.

Повышение показателей спонтанной ХЛ,  $Fe^{2+}$  индуцированной ХЛ, уровней ДК и МДА свидетельствует о патогенетическом значении активации свободнорадикальных процессов и липопероксидации в развитии профессиональной бронхолегочной патологии.

Сложный комплекс антиоксидантной защиты обеспечивает предупреждение негативных последствий хронического оксидантного стресса.

При изучении некоторых показателей ферментативных и неферментативных антиоксидантов в обследованных группах больных выявлено повышение их уровня. Так, уровень церулоплазмينا достоверно повышен у больных ПБ II стадии. Церулоплазмин обеспечивает связывание ионов переходных металлов, является акцептором супероксидных радикалов. Уровень каталазы в целом по группам обследованных хотя и соответствует показателям у здоровых лиц, однако у больных ПБ II стадии имеет тенденцию к недостоверному повышению. Фермент каталаза выполняет важную функцию АОЗ по разложению перекиси водорода. Низкомолекулярный антиоксидантный глутатион, участвующий в активации свободных радикалов, достоверно повышен у больных пылевым бронхитом I стадии. По-видимому, повышение указанных антиок-

Показатели ПОЛ и АОЗ у обследованных рабочих (M±m)

Показатель	Здоровые (n=52)	Электросварщики				Литейщики (n=18)
		ПБ I ст. (n=8)	ПБ II ст.	пневмокониозы (n=18)	вместе (n=42)	
Спонтанная ХЛ	72,4±4,3	102,8±8,7*	138,1±5,8*	127,6±7,1*	142,9±4,8*	108,6±7,6*
ДК	4,77±0,12	5,73±0,58	6,05±0,38*	5,97±0,46*	6,23±0,6*	6,48±0,5*
Fe <sup>2+</sup> -индуцированная ХЛ	169,2±7,8	322,6±58,4*	352,5±57,3*	278,7±32,5*	348,1±50,6*	308,4±30,4*
МДА	8,14±0,3*	11,9±0,6*	11,8±0,46*	10,8±0,6*	11,0±0,52*	13,1±0,6*
Каталаза	13,0±1,5	13,5±1,47	15,46±1,4	12,2±1,2	13,0±1,3	12,8±1,3
Глутатион сыворотки крови	25,0±0,3	37,1±2,1*	28,6±1,5	28,4±1,8	35,8±1,2*	33,4±1,7*
Церулоплазмин	13,8±1,8	17,4±1,5	22,35±1,66*	18,3±1,5	16,4±1,9	17,1±1,9

\* p<0,05, в сравнении со здоровыми.

сидантов имеет компенсаторный характер и направлено на ликвидацию чрезмерной активации процессов свободнорадикального окисления в организме.

Анализ влияния экзогенных производственных факторов с учетом профессиональной принадлежности работающих свидетельствует о том, что уровень спонтанной ХЛ у электросварщиков достоверно выше, чем у литейщиков. Очевидно, указанное статистически значимое повышение фонового уровня свободнорадикальных процессов можно объяснить прооксидантным воздействием озона и окислов азота, входящих в состав сварочного аэрозоля. Отмечена недостоверная тенденция к повышению Fe<sup>2+</sup>-индуцированной ХЛ у электросварщиков (таблица).

В целом показатели ПОЛ и АОЗ у рабочих изученных профессий имеют однонаправленный характер.

Нами не выявлено патогномичных особенностей изменений функционального состояния

СРО–АОЗ в зависимости от клинической формы пылевой патологии легких.

#### Выводы

Установлена высокая информативность изучения функционального состояния СРО–АОЗ у больных с пылевой патологией легких.

Показатели спонтанной ХЛ, Fe<sup>2+</sup>-индуцированной ХЛ, уровня ДК и МДА являются неспецифическими маркерами активности воспалительно-фиброзных изменений у больных с профессиональной пылевой патологией.

Изучение особенностей влияния факторов производственной среды свидетельствует об однонаправленном характере изменений в системе СРО–АОЗ у больных сравниваемых профессиональных групп. Патогномичных особенностей изменений функционального состояния СРО–АОЗ в зависимости от клинической формы пылевой патологии легких не выявлено.

#### Список литературы

1. Величковский Б.Г. Проблема профессиональных и экологически обусловленных заболеваний органов дыхания. Гиг. и санитария 1992; 5: 46–49.
2. Колодуб Ф.К., Клейнер А.И., Макотченко В.М. и др. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных пневмокониозом и пылевым бронхитом. Мед. труда и пром. экология 1993; 11–12: 31–33.
3. Пылевой бронхит. Под ред. Ю.И. Кундиева, Е.П. Краснюк. К.: Здоров'я, 1990. 150 с.
4. Стежка В.А., Евдокимов Ю.А., Горбань Л.Н., Блакита И.В. Современные методы токсикологической оценки новых сварочных материалов. Сварочное производство 1991; 5: 27–28.
5. Лубянова И.П. Влияние железосодержащих сварочных дымов на характер и частоту патологических изменений в организме (обзор литературы). Мед. труда и пром. экология 1998; 9: 27–36.
6. Архилова О.Г. Методы исследования в профпатологии. М., 1988. 208 с.

#### СТАН СИСТЕМИ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ ТА АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ У ХВОРИХ З ПРОФЕСІЙНОЮ ПИЛОВОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ЛЕГЕНІВ

В.П. Брикалін

Обстежено 60 хворих з пиловою патологією легенів. У всіх обстежених визначено вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність ферментативного і неферментативного ланцюгів антиоксидантного захисту. Рівень вільнорадикальних процесів залежить від тяжкості запально-фіброзних змін в легенях.

**Ключові слова:** пиловий бронхіт, пневмокониоз, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, хемілюмінесценція.

#### SYSTEM OF FREE-RADICAL OXIDATION AND ANTIOXIDANT DEFENCE AT PATIENTS WITH PROFESSIONAL DUST PATHOLOGY OF LUNGS

V.P. Brykalin

60 patients with dust pathology of lungs were investigated. Parameters of lipid peroxidation, enzymatic and non-enzymatic antioxidant defence were examined in all subjects. The level of free-radical processes depends on gravity of inflammatory-fibrous changes in lungs. The state of system of free-radical oxidation and antioxidant defence in patients with occupational dust pathology of lungs.

**Key words:** dust a bronchitis, pneumoconiosis, lipid peroxidation, antioxidant defence, chemiluminescence.



## СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОЙ ПЕРОКСИДАЦИИ И АНТИРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ

Т.Д. Звягинцева, Л.А. Мирзоева, А.И. Чернобай, И.И. Шаргород, Е.И. Сергиенко, А.И. Дергачова

Харьковская медицинская академия последипломного образования

У больных с токсическим гепатитом исследовано состояние свободнорадикального окисления липидов и антирадикальных защитных систем. Сделаны выводы о взаимосвязи между активностью процессов свободного окисления и хроническими поражениями печени.

**Ключевые слова:** хронический гепатит, липидная пероксидация, антирадикальная система защиты.

Центральным звеном в генезе патоморфологических изменений в печеночной паренхиме при ее поражении является избыточная интенсивность реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1–3].

В норме свободные радикалы продуцируются в незначительных количествах в ходе определенных физиологических процессов — фагоцитоза, биосинтеза активных окисленных гидролизных соединений перекисного обмена, эффекта радиации, синтеза простагландинов, митохондриального дыхания. Нарушение транспорта электронов в митохондриальной дыхательной цепи приводит к появлению большого количества свободных радикалов в клетке. Свободные радикалы выполняют роль активных центров молекул, которые принимают участие в процессах биологического окисления и во взаимосвязанных с ним реакциях освобождения и утилизации энергии [1, 4, 5].

В энергетических процессах для живой материи исключительно важное значение имеет использование кислорода в качестве акцептора электронов. Однако реализуется эта возможность после нейтрализации высокой токсичности кислорода. ПОЛ биомембран рассматривают как многоступенчатый процесс их окислительной дегградации, в ходе которого образуются различные радикальные производные кислорода.

К первичным продуктам ПОЛ относятся диеновые (ДК), триеновые (ТК), тетраеновые (ТТК) конъюгаты, а также более стабильные вторичные продукты окисления альдегидов (малонового, гексанала и др.), кетонов, спиртов, низкомолекулярных кислот (муравьиной, уксусной, масляной), пигментов и др. [4, 6].

Система антиоксидантной защиты (АОЗ) — это комплекс взаимосвязанных и сбалансированных реакций организма, обеспечивающих поддержание свободнорадикальных процессов на безопасном для жизнедеятельности уровне. Неферментная система клеточной защиты включает жирорастворимые витамины ( $\alpha$ -токоферол,  $\alpha$ -токоферилхинон (ТФХ), окисленный токоферол (ОТФ), витамин А,  $\beta$ -каротин и др.), водорастворимые антиоксиданты (аскорбиновая кислота, серосодержащие аминокислоты, глутатион и др.), белки, в состав которых входят тиоловые группы [4]. Ферментное звено АОЗ представлено супероксиддисмутазой (СОД), глутатионпероксидазой и каталазой.

Система АОЗ способна адаптироваться к гиперпродукции свободных радикалов до определенного предела. При нарушении равновесия ПОЛ—

АОЗ в пользу ПОЛ выявляется токсичность свободных радикалов.

Одним из возможных путей инициации процессов свободнорадикального окисления липидов является токсическое действие этанола. Пероксидация посредством свободных радикалов во время окисления этанола способствует нарастанию активности патологического процесса в клетках печени.

Целью работы явилось изучение системы ПОЛ—АОЗ у больных хроническим алкогольным гепатитом (ХАлГ).

**Материал и методы.** Обследовано 144 больных ХАлГ в возрасте от 20 до 59 лет с длительностью заболевания от 1 до 10 лет, с минимальной и умеренной степенью активности процесса в печени. Диагноз был верифицирован на основании клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования. Больным проводилась пункционная биопсия печени.

Для определения показателей ПОЛ и АОЗ применяли биохимические и биофизические методы. Содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ, жирорастворимых витаминов (ЖРВ) и общую антиоксидантную активность (АОА) изучали с применением спектрометрического метода. Для определения ДК использовали методику Б.В. Гаврилова и М.И. Мешкопрудного (1983), ОДК исследовали методом R.S. Kim, F. Labella (1987), ТК и ТТК — методом W.S. Powell (1987), малоновый диальдегид (МДА) — по В.Б. Спиревичу и И.И. Матусису (1979). Содержание ЖРВ — ОТФ, ТФХ,  $\alpha$ -токоферола — определяли методом D. Jore и C. Ferradini (1986), ретинола,  $\beta$ -каротина — И.М. Скурихина (1984), АОА изучена с помощью методики А.В. Паранича и А.В. Копылова (1994).

**Результаты и их обсуждение.** При анализе показателей ПОЛ и АОЗ у больных ХАлГ с минимальной активностью обращает внимание существенное повышение уровня ДК до  $(0,08 \pm 0,01)$  мкмоль/мл ( $p < 0,001$ ) и ОДК до  $(0,077 \pm 0,01)$  мкмоль/мл ( $p < 0,01$ ). Содержание ТК в 4 раза, а ТТК в 2,5 раза превышало аналогичные показатели контрольной группы и составляло соответственно  $(0,04 \pm 0,005)$  мкмоль/мл ( $p < 0,001$ ) и  $(1,09 \pm 0,3)$  нмоль/мл ( $p < 0,05$ ). Было повышено содержание МДА, уровень которого достигал  $(26,7 \pm 2,2)$  Д/мл ( $p < 0,001$ ).

Показатели ЖРВ, а также общая АОА при минимальной активности ХАлГ достоверно ниже, чем у здоровых ( $p < 0,001$ ). Снижен также синтез ОТФ, уровень которого составил  $(0,09 \pm 0,01)$  мкмоль/мл. То есть изменения неферментного звена АОЗ вы-

являются уже на ранних стадиях заболевания и свидетельствуют о нарушениях свободнорадикальной реакции ПОЛ (СРОЛ).

При умеренной активности ХАлГ наблюдаются более существенные изменения СРОЛ: уровень ДК —  $(0,16 \pm 0,02)$  мкмоль/мл ( $p < 0,001$ ), ТК —  $(0,12 \pm 0,01)$  мкмоль/мл ( $p < 0,001$ ). Существенно ( $p < 0,001$ ) выросло содержание ОДК —  $(0,22 \pm 0,04)$  мкмоль/мл, ТТК —  $(1,6 \pm 0,2)$  нмоль/мл, МДА —  $(35,2 \pm 3,4)$  Д/мл. Нарастание уровня первичных продуктов ПОЛ (ТК в 10 и ТТК в 4 раза) свидетельствует о повышении содержания полиненасыщенных жирных кислот и отражает глубину изменений в системе СРОЛ.

На фоне усиления процессов ПОЛ у больных ХАлГ с умеренной степенью активности наблюдается подавление общей АОА, существенно ( $p < 0,001$ ) уменьшается содержание природных антиоксидантов в крови (ОТФ соответствовал  $(0,05 \pm 0,005)$  мкмоль/мл; ТФХ —  $(0,28 \pm 0,03)$  Д/мл; витамин А —  $(0,01 \pm 0,01)$  мкмоль/мл;  $\beta$ -каротин —  $(0,05 \pm 0,005)$  мкмоль/мл; витамин Е —  $(0,08 \pm 0,01)$  мкмоль/мл). Это сочетается с изменением

ферментного звена АОС клетки: при повышении уровня СОД ( $p < 0,001$ ) отмечается существенное снижение уровней каталазы и глутатионпероксидазы ( $p < 0,001$ ). Разнонаправленность изменений ПОЛ и АОЗ свидетельствует о серьезных функциональных нарушениях процессов пероксидации липидных компонентов. Достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение витамина Е и его предшественников свидетельствует о нарушении устойчивости клеточной мембраны с возможностью дальнейшего прогрессирования повреждения.

#### Выводы

Характер изменений в системе ПОЛ–АОЗ у больных ХАлГ свидетельствует об усилении процессов СРОЛ, снижении неферментного и нарушении ферментного звеньев АОЗ клетки, отражает глубину повреждения печени и зависит от степени активности патологического процесса в органе.

Изученные показатели помогают в распознавании патогенетических основ развития хронических гепатитов, дают дополнительные диагностические критерии и, наконец, позволяют прогнозировать течение и возможный исход заболевания.

#### Список литературы

1. Бабак О.Я. Хронические гепатиты. К.: Блиц-Информ, 1999. 208 с.
2. Звягинцева Т.Д. Новые решения в диагностике хронических гепатитов. Врач. практика 1998; 3: 9–12.
3. Логинов А.С., Бендигов Э.А., Петраков А.В. Маркеры перекисного окисления липидов в выдыхаемом воздухе и микросомальное окисление у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени. Тер. архив 1995; 4: 50–53.
4. Журов В.Т., Паранич А.В. Новое о патогенезе мультисистемных заболеваний; Под ред. В.Т.Зайцева. Харьков: Оригинал, 1997: 337.
5. Хворостинка В.Н., Моисеев Т.А., Пасиешвили Л.М. и др. Новое в профилактике и лечении основных заболеваний внутренних органов: Сб. науч. тр. Харьков, 1994: 174–179.
6. Blazovics A., Orsi F., Kemeny T. Lipids and lipid peroxidation in connection of bile and liver. Progress in Hepato-pharmacology, 1997; 2: 103–117.

#### СТАН ЛІПІДНОЇ ПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АНТИРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІ

Т.Д. Звягинцева, Л.А. Мірзоєва, А.І. Чорнобай, І.І. Шаргород, Є.І. Сергієнко, А.І. Дергачова

У 144 хворих з токсичним гепатитом досліджували стан вільнорадикального окиснення ліпідів і антирадикальних захисних систем. Зроблено висновок про взаємозв'язок між активністю процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і хронічного ураження печінки.

**Ключові слова:** хронічний гепатит, ліпідна пероксидація, антирадикальна система захисту.

#### CONDITION OF FREE RADICAL LIPID PEROXIDATION AND ANTIRADICAL DEFENSIVE SYSTEMS AT CHRONIC HEPATITIS

T.D. Zviagintseva, I.A. Mirzoeva, A.I. Chornobay, I.I. Shargorod, E.I. Sergienko, A.I. Dergachova

Beside 144 patients with alcoholic striking of the liver were studied intensity of free radical lipid peroxidation as well as activity antiradical protective systems. On the grounds of studies made conclusion on the reinforcement of intensity a processes of free radical lipid peroxidation under toxic striking of the liver.

**Key words:** chronic hepatitis, lipid peroxidation, antiradical protective systems.

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ПРЕПОДАВАНИЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

**Ю.И. Решетилов, С.Н. Дмитриева, Л.Ф. Кузнецова, А.И. Токаренко,  
Н.Н. Сурмило, Н.Н. Проценко, Е.Ю. Клавдиева, А.А. Кремзер**

**Запорожский государственный институт усовершенствования врачей**

На основании опыта преподавания на кафедре гастроэнтерологии Запорожского института усовершенствования врачей сформулированы современные методические основы последипломной подготовки врачей по вопросам диагностики и лечения заболеваний пищеварительной системы.

**Ключевые слова:** методические основы, усовершенствование врачей, преподавание, гастроэнтерология.

Современный этап развития научной гастроэнтерологии можно охарактеризовать как период значительных успехов в исследовании этиологии, патогенеза, разработке новых подходов к лечению и профилактике болезней пищеварительной системы [1]. В то же время результаты официальных статистических исследований последних лет свидетельствуют об увеличении количества заболеваний органов пищеварения в Украине [2].

Проблема эффективного внедрения достижений современной медицинской науки в практику сложна и многогранна. В ряду социально-биологических и экономических аспектов ее решения важной задачей является дальнейшее совершенствование последипломного образования врачей [3–5].

Специфика педагогического процесса на специализированной кафедре последипломного обучения определяется особенностями каждого из его пяти элементов: цель обучения; содержание учебной информации; методы, приемы обучения, средства педагогической коммуникации; преподаватель; врач-слушатель. Соответственно изменяется и содержание компонентов известной психологической формулы успешного обучения (M + 4П + С, где M — мотивация к обучению, 4П — «принять, понять, помнить, применять информацию», С — содержание обучения) [6].

Педагогическая деятельность на кафедре гастроэнтерологии складывается из нескольких этапов. На первом (подготовительном) этапе реализуется конструктивная деятельность преподавателя. Последипломное усовершенствование предполагает владение основными методами обследования больных, знание теории диагноза и современных классификаций заболеваний органов пищеварения; умение выделить ведущие синдромы болезни, интерпретировать результаты специальных методов гастроэнтерологического обследования, провести дифференциальную диагностику, составить представление о больном, определить рациональную терапевтическую тактику.

Однако на практике довольно часто выявляются дефекты базовой подготовки врачей-слушателей, что должно учитываться при формировании учебной программы и планировании педагогических действий. Так, согласно результатам базового контроля знаний и практических навыков наибольшие трудности врачи испытывают в вопросах диагностики и классификации хронических га-

стритов, гепатитов и заболеваний поджелудочной железы, дифференциальной диагностики патологии билиарного тракта и кишечника. Часто выявляется незнание вопросов исследования показателей функционального состояния органов желудочно-кишечного тракта — моторики, внутриполостного давления и секреции. Между тем, известно, что дискинезии органов пищеварительной системы встречаются у 60–70 % больных, а их практическая диагностика остается неудовлетворительной. Нередко врач, не выявляя признаков органической патологии, проводит все новые и новые исследования, чтобы объяснить жалобы больного. Подсчитано, например, что на больного с синдромом раздраженного кишечника приходится в среднем 3,5 дополнительных консультаций узких специалистов; 3,7 инструментальных исследований; 20 анализов крови и мочи; 1,7 оперативных вмешательств. Экстенсивное решение диагностических задач из-за недостаточной базовой подготовки врача приводит к ошибкам в постановке диагноза и выборе тактики лечения, к дефектам вторичной профилактики заболеваний и реабилитации, что, в конечном итоге, снижает качество жизни пациента. Поэтому результаты определения базового уровня знаний врачей существенным образом влияют на формулирование педагогических целей, выбор содержания учебного материала и методов обучения и проектирование поведения преподавателя и действий слушателей.

На этапах осуществления педагогического процесса и анализа результатов обучения реализуется организаторская и коммуникативная деятельность преподавателя. Современные требования к профессиональным умениям и педагогическим качествам работника высшей школы предполагают высокие научные профессиональные, психолого-педагогические и методические знания, практическое владение методиками учебно-воспитательных воздействий, педагогический такт, организаторские способности, определенные личностные качества, творческий подход к педагогической деятельности в целом. В этой связи следует особо обсудить вопрос о выборе методов преподавания на специализированных кафедрах последипломного обучения.

В педагогической психологии методы обучения подразделяют на традиционные (объяснительно-иллюстративный и репродуктивный), при которых слушатель является объектом формирующих воз-

действий преподавателя и выполняет функцию пассивного восприятия и освоения преподносимой извне информации, и программированного обучения (проблемное изложение материала, а также частично-поисковый и исследовательский методы), которые предполагают выполнение слушателями функции активного либо направленного самостоятельного поиска и использования информации [6].

Методы традиционного обучения остаются наиболее часто используемыми в практике последипломного преподавания. Между тем, общий усредненный темп изложения материала, недостаточная расчлененность и преобладание словесных методов изложения учебного материала, значительная нагрузка на память учащегося без опоры на самостоятельную работу врачей-слушателей, сложности контроля усвоения знаний при традиционном обучении приводят к нарушению принципа соответствия содержания последипломного образования требованиям, которые предъявляются к врачу в реальной профессиональной деятельности. Методы программированного обучения, основанные на представлении об обучении как о процессе управления и индивидуализированном информационном процессе, являются позитивной альтернативой организации учебного процесса на специализированных кафедрах последипломного образования.

Проблемное изложение материала должно стать основной методической формой организации лекционного курса. Хроническая специфическая инфекция и особенности клиники и лечения гастроэнтерологических заболеваний, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией или токсоплазмозом, диагностика функциональных нарушений органов пищеварения и коррекция вегетативных дисфункций при хронических воспалительных заболеваниях гастродуоденальной зоны, дифференцированное этиотропное лечение хронических гепатитов, выбор оптимального варианта эрадикационной терапии при язвенной болезни, вторичная профилактика сочетанной патологии органов пищеварения, информативность и обоснованность применения нетрадиционных методов диагностики и лечения — вот далеко не полный перечень проблемных вопросов практического врача. Мотивация к обучению и конечное усвоение материала в этом случае будут выше, чем при традиционном преподавании.

Однако при изложении лекционного материала только преподаватель формирует проблемные

задачи и ищет их решения; врачи-слушатели включаются в эту работу как заинтересованные наблюдатели. Между тем, основными принципами программированного обучения, наряду с дозированной учебной работой и возможностью применения технических автоматизированных устройств обучения, являются активная самостоятельная работа врача-слушателя и постоянный контроль усвоения знаний. На семинарских и практических занятиях, организованных по частично-поисковому методу обучения, врачи-слушатели приобщаются к самостоятельному решению проблемы. Недопустимо превращение практических занятий в микролекции; опыт показывает, что эффективность такого «обучения» крайне низка, а сама методика свидетельствует о недостаточной профессиональной подготовке преподавателя. На кафедре гастроэнтерологии, расположенной на базе специализированного отделения современной крупной больницы и Запорожского гастроэнтерологического центра, вопросы практической подготовки врача решаются у постели больного. На занятиях широко используются такие организационные формы, как клинический разбор больного *ex consilio*, микрокурация больных и активное участие в клинических обходах профессора и доцентов, решение ситуационных задач, самостоятельная работа врачей-слушателей на диагностической аппаратуре и в лабораториях. В преподавательскую практику внедрены деловые игры как форма моделирования элементов профессиональной деятельности врача-гастроэнтеролога в типичных проблемных ситуациях, например, при консультировании больных с заболеваниями органов пищеварения. Практическим занятиям на кафедре отводится 70 % учебного времени.

Исследовательский метод проблемного обучения предполагает самостоятельное формулирование и решение проблемы и используется при подготовке врачей в аспирантуре, магистратуре, клинической ординатуре.

Последипломная подготовка врачей на кафедре гастроэнтерологии строится согласно типовым учебным планам МОЗ Украины. Промежуточный и итоговый контроль усвоения знаний осуществляется на семинарских и зачетных занятиях, на экзаменах путем компьютерного тестирования. Результаты контроля объективно показали, что внедрение в учебный процесс методов программированного обучения позволило улучшить уровень профессиональной подготовки врачей-гастроэнтерологов.

### Список литературы

1. Бабак О.Я. Досягнення і перспективи розвитку сучасної гастроентерології. Сучасна гастроентерол. і гепатол. 2000; 1: 11–15.
2. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хворобі органів травлення. Там же: 17–20.
3. Москаленко В.Ф., Вороненко В.Ф., Витенко І.С. Стан та перспективи подальшого реформування медичної та фармацевтичної освіти в Україні. Мед. освіта 2000; 3: 5–11.
4. Гирін В.М. Післядипломна медична освіта: проблеми і перспективи її формування на етапі перебудовних процесів у галузі охорони здоров'я України. Мед. освіта 1999; 1: 16–19.
5. Масний З.П. Проблеми педагогіки медичної освіти в Україні. Мед. освіта 2000; 2: 12–14.
6. Столяренко Л.Д. Педагогическая психология и психология развития. Основы психологии. Ростов н /Д.: Феникс, 1997: 347–380.

**СУЧАСНІ МЕТОДИЧНІ ОСНОВИ ПІСЛЯДИПЛОМНОГО ВИКЛАДАННЯ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ**

**Ю.І. Решетілов, С.М. Дмитрієва, Л.П. Кузнєцова, А.І. Токарев, М.М. Сурмило, Н.М. Проценко, О.Ю. Клавдієва, О.О. Кремзер**

На підставі досвіду викладання на кафедрі гастроентерології Запорізького інституту удосконалення лікарів сформульовані сучасні методичні основи післядипломної підготовки лікарів з питань діагностики та лікування захворювань травної системи.

Ключові слова: методичні основи, удосконалення лікарів, викладання, гастроентерологія.

**MODERN METHODOICAL BASES OF ADVANCED MEDICAL TEACHING OF GASTROENTEROLOGY**

**Yu.I. Reshetilov, S.N. Dmitrieva, L.F. Kuznetsova, A.I. Tokarenko, N.N. Surmilo, N.N. Prochenko, E.Yu. Klavdieva, A.A. Kremzer**

As a result of the analysis of the experience of teaching on the chair of gastroenterology of the Zaporozhye institute for advanced medical studies the methodical bases increase of quality preparation of the doctors on the modern questions of gastroenterology were formulated.

Key words: methodical bases, advanced medical studies, teaching, gastroenterology.

## ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

**Ж.Д. Семидоцкая, Т.С. Оспанова, О.С. Бильченко, И.А. Чернякова,  
О.И. Мисюра, О.И. Ромаданова, О.В. Авдеева, В.О. Клапоух**

**Харьковский государственный медицинский университет**

Обследовано 119 больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) на фоне хронического гломерулонефрита. Выявлена взаимосвязь между артериальной гипертензией и скоростью прогрессирования ХПН, между выраженной протеинурией, гиперхолестеринемией и ранним прогрессированием ХПН, а также между повышенным уровнем креатинина и снижением фибронектина плазмы. Показано, что артериальная гипертензия, выраженная протеинурия, дислипидемия и снижение уровня фибронектина плазмы могут быть предикторами прогрессирования хронической почечной патологии и ХПН. Рекомендовано проводить своевременную и адекватную коррекцию этих нарушений.

**Ключевые слова:** хроническая почечная недостаточность, факторы прогрессирования, протеинурия, артериальная гипертензия, нарушения липидного обмена.

Проблема прогрессирования хронической почечной патологии уже многие годы привлекает внимание исследователей. В последнее время ее актуальность еще более возросла в связи с прогрессом биологической науки и широким внедрением в клиническую практику эффективных методов заместительной терапии [1–3].

В результате многочисленных экспериментальных и клинических исследований был выделен ряд факторов, способствующих прогрессированию хронической почечной недостаточности (ХПН). В самом механизме прогрессирования патологических изменений в почках важную роль играют снижение массы действующих нефронов, клубочковая гипертензия и гиперфльтрация, гипертрофия оставшихся нефронов и диффузный гломерулосклероз. Снижение массы функционирующей паренхимы почек ниже определенного уровня неуклонно приводит к несостоятельности оставшихся, еще сохранных нефронов, а потеря почечной функции сама по себе влечет за собой дальнейшее ее неуклонное снижение [1, 3–6].

В то же время установлено, что прогрессирование хронической почечной патологии зависит и от других факторов, таких как протеинурия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гиперлипидемия, гиперпаратиреоз, гипергликемия, увеличение нагрузки пищевым белком и фосфором, анемия. Особенно неблагоприятным

считают сочетание дислипидемии, гипертензии и гипергликемии, что приводит к развитию атеросклероза и ускорению прогрессирования ХПН [1, 2, 5]. Артериальную гипертензию (АГ) в настоящее время считают одним из наиболее значительных факторов прогрессирования почечного поражения, а следовательно, и ХПН, что убедительно доказано экспериментальными исследованиями и клиническими наблюдениями [1–3, 5–7].

Влияние протеинурии на прогрессирование ХПН также признается всеми исследователями. В свете современных представлений значение протеинурии в механизме прогрессирования нефропатии связано с ее действием как на клубочковый, так и на канальцевый аппарат. Установлено, что появление массивной протеинурии закономерно сопровождается нефросклерозом. Напротив, снижение экскреции белка с помощью диетических и фармакологических воздействий замедляет развитие экспериментального гломерулосклероза [3–6].

В качестве одного из факторов, стимулирующих гломерулосклероз, рассматривается также гиперлипидемия. Предполагается, что ее действие связано с повышенным прохождением липидов через клубочковый фильтр и их отложением в структурах почки. С прогрессированием ХПН нарастают нарушения транспорта холестерина, которые выражаются в замедлении его превращения от ЛПВП до ЛПНП и ЛПОНП, а также в тормо-

жении обратного его транспорта от периферических клеток в кровотоке [3–6, 8].

Таким образом, прогрессирование ХПН, как оно представляется в настоящее время, определяется гломерулосклерозом, тубулоинтерстициальным фиброзом и склерозом внутривисцеральных артерий и артериол. Тесная взаимосвязь всех трех компонентов нефросклероза и определяет течение и прогноз хронических нефропатий [3, 5, 6].

Именно поэтому изучение факторов прогрессирования хронического патологического процесса в почках поможет адекватно и своевременно воздействовать на них, что, в свою очередь, приведет к торможению скорости прогрессирования ХПН и продлению «додиагностического периода» у этих больных.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 119 больных с ХПН I, II и III ст. (25, 63 и 31 чел. соответственно), развившейся на фоне хронического гломерулонефрита (ХГН) у 96,6 % больных. Среди больных было 38,6 % мужчин и 61,4 % женщин в возрасте от 16 до 72 лет, средний возраст  $(42,63 \pm 4,69)$  лет.

Длительность заболевания с момента выявления ГН до появления первых признаков ХПН колебалась от 1 года до 5 лет у 39,4 % больных, а у 26,7 % пациентов превышала 15 лет. У 35 % больных в анамнезе был латентный ГН, у 21 % — нефротическая форма ХГН, а у 20,5 % ХГН протекал с АГ. У 23 % больных в прошлом наблюдалось сочетание выраженной протеинурии и АГ. Наиболее быстрое развитие нарушения функций почек наблюдалось у больных с АГ и при сочетании АГ с массивной протеинурией.

АГ разной степени выраженности была выявлена у 75 % обследуемых: умеренная — у 62,5 % и выраженная — у 27 %.

Всем больным проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование, включающее клинический анализ крови и мочи, определение суточной протеинурии, креатинина, мочевины сыворотки, СКФ, общего белка и его фракций, липидного спектра крови, электролитов крови, фибронектина плазмы, кислотно-основного состояния и др.

**Результаты.** Проведенные исследования показали, что суточная протеинурия колебалась у больных с ХПН от 0,015 до 5,87 г/сут —  $(1,220 \pm 0,151)$ ,  $(1,227 \pm 0,169)$  и  $(0,962 \pm 0,097)$  г/сут соответственно при ХПН I, II и III ст.

У всех больных была выявлена анемия —  $(3,933 \pm 0,332)$ ,  $(3,833 \pm 0,103)$  и  $(2,88 \pm 0,176) \times 10^{12}/л$  эритроцитов соответственно при ХПН I, II и III ст. Гемоглобин крови не превышал 98 г/л.

Во всех группах больных наблюдалась гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, более выраженная по мере ухудшения функции почек (колебания альбумина от  $(42,52 \pm 1,04)$  % при ХПН I ст. до  $(46,81 \pm 1,12)$  % при ХПН III ст.,  $p < 0,01$ ) и гипергаммаглобулинемия с тенденцией к повышению при более выраженной ХПН.

Выявлено повышение уровня фибронектина плазмы крови при ХПН II ст. до  $(419,709 \pm 41,955)$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. По мере ухудшения функции почек отмечалась тенденция к его снижению. Обращает на себя внимание тот факт, что уровень фибронектина плазмы прямо коррелировал с выраженностью протеинурии ( $r = +0,6$ ;  $p < 0,05$ ) и обратно — с уровнем мочевины и креатинина крови (соответственно  $r = -0,97$ ,  $p < 0,05$ , и  $r = -0,91$ ,  $p < 0,05$ ).

Во всех группах был выявлен метаболический ацидоз, компенсированный при ХПН I ст., субкомпенсированный и декомпенсированный при ХПН II и III ст. Метаболический ацидоз сочетался с нарушением электролитного баланса, гиперкалиемией, гиперфосфатемией и резким снижением экскреции электролитов. Гиперкалиемия и гиперфосфатемия наблюдались при ХПН III ст. У больных с ХПН II ст. выявлена гипомагниемия ( $0,439 \pm 0,07$ ) ммоль/л,  $p < 0,05$ ). Во всех группах больных выявлена тенденция к гипокальциемии, степень выраженности которой коррелировала с уровнем мочевины плазмы крови ( $r = -0,57$ ,  $p < 0,05$ ) и СКФ ( $r = +0,68$ ,  $p < 0,05$ ). Так, у больных с ХПН III ст. концентрация общего кальция снижалась до  $(1,872 \pm 0,063)$  ммоль/л,  $p < 0,05$ . Суточная экскреция кальция была сниженной во всех группах обследуемых, экскреция фосфора находилась в пределах нормы, а экскреция магния была повышенной во всех группах.

У обследуемых больных имели место нарушения липидного обмена. Был выявлен повышенный уровень триглицеридов [ $(2,42 \pm 0,3)$ ,  $(2,57 \pm 1,06)$  и  $(2,94 \pm 1,12)$  ммоль/л,  $p < 0,05$  соответственно при ХПН I, II и III ст.] и  $\beta$ -липопротеинов [ $(3,046 \pm 0,657)$ ,  $(3,11 \pm 0,455)$  и  $(3,222 \pm 0,261)$  ммоль/л,  $p < 0,05$ , соответственно при ХПН I, II и III ст.]. Уровень общего холестерина у больных с ХПН I и II ст. достоверно не отличался от такового в контрольной группе, а при ХПН III ст. отмечалось повышение его уровня до  $(5,589 \pm 0,445)$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ).

**Обсуждение.** При сопоставлении клинико-лабораторных показателей больных с разной степенью выраженности ХПН было установлено, что на время появления и скорость прогрессирования ХПН влияют наличие и выраженность АГ, массивная протеинурия, гиперлипидемия, выраженность метаболических, электролитных нарушений, анемии и ряд других факторов.

Анализируя время наступления ХПН у различного контингента больных, можно отметить, что все пациенты с более медленным прогрессированием ХПН своевременно начали получать антигипертензивную терапию, причем большая часть из них получала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), которые, как известно, обладают и нефропротекторным действием. Кроме того, эта категория больных применяла малобелковую диету начиная с ранних стадий ХПН.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что среди факторов быстрого развития и прогрессирования ХПН следует выделить выраженную протеинурию, прогрессирующую АГ и отсутствие систематического и адекватного ее лечения, а также гиперлипидемию.

Проведенные исследования позволяют сделать вывод о возможности более широкого использования определения содержания фибронектина плазмы в нефрологической практике в качестве дополнительного критерия оценки тяжести патологического процесса при ХПН. Уровень фибронектина можно рассматривать в качестве предиктора поражения эндотелиальных клеток, повышение его уровня — как маркер нарушения функции почек, а снижение показателей при исследовании в динамике — как маркер прогрессирования почечной недостаточности. Следовательно, нормализация или повышение уровня фибронектина в динамике наблюдения за больными может, наряду

с другими клинико-лабораторными тестами, использоваться в качестве одного из критериев улучшения состояния больных.

Следует отметить, что любой из рассмотренных факторов имеет определенное значение в механизме прогрессирования ХПН. Как правило, ни один из них не действует изолированно и не может рассматриваться как единственный, основополагающий фактор. В то же время любой из факторов, а чаще всего их сочетание вызывает дисфункцию почечных клеток, следствием которой и является последующий прогрессирующий нефросклероз.

### Список литературы

1. Николаев А. Ю. Хроническая почечная недостаточность: клиника, диагностика, лечение. Рус. мед. журн. 2000; 3, 138–144.
2. Семидоцкая Ж. Д., Оспанова Т. С. Хроническая почечная недостаточность: течение и факторы прогрессирования. Достижения и перспективы развития терапии в канун XXI века. Сб. науч. работ. Харьков, 2000: 564–569.
3. Томилиня Н. А. Механизмы прогрессирования хронической почечной недостаточности. Сб. матер. междунар. нефрол. симпозиума. М., 1998: 7–13.
4. Есаян А. М. Функциональные механизмы прогрессирования гломерулонефрита. Сб. тр. IV Ежегодного С-Пб. нефрол. семинара. СПб., 1996: 53–58.
5. Ruggenenty P., Schieppati A., Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal disease. Lancet 2001; 357 (9268): 1601–1608.
6. Couser W., Jonson R. Mechanismus of progressive renal diseases in glomerulonephritis. Amer. J. Kidney Diseases 1994; 23: 193–194.
7. Дядык А. И., Багрий А. Э., Шпилевая Н. И. и др. Антигипертензивная терапия при диабетической и недиабетической нефропатиях. Сб. работ «Артериальная гипертензия». Харьков: Константа, 2000: 60–70.
8. Колесник М. О., Лапчинська І. І., Дорошенко Б. Г., Козачок М. М. Прогноз та антиатерогенні механізми при хронічній нирковій недостатності. Лікарська справа 1998; 4: 18–23.

### ЧИННИКИ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

**Ж.Д. Семидоцка, Т.С. Оспанова, О.С. Більченко, І.О. Чернякова, О.І. Місюра, О.І. Ромаданова, О.В. Авдеева, В.О. Клапouch**

Обстежено 119 хворих з хронічною нирковою недостатністю (ХНН) на тлі хронічного гломерулонефриту. Знайдено взаємозв'язок між артеріальною гіпертензією та швидкістю прогресування ХНН, між вираженою протеїнурією, гіперхолестеринемією та раннім прогресуванням ХНН, а також між підвищеним рівнем креатиніну та зниженим рівнем фібронектину плазми. Показано, що артеріальна гіпертензія, виражена протеїнурія, дисліпопротеїнемія та знижений рівень фібронектину плазми можуть використовуватися як предиктори прогресування хронічної ниркової патології та ХНН. Рекомендовано проведення своєчасної і адекватної корекції цих порушень.

**Ключові слова:** хронічна ниркова недостатність, чинники прогресування, протеїнурія, артеріальна гіпертензія, порушення ліпідного обміну.

### RISK FACTORS FOR PROGRESSION OF CHRONIC RENAL FAILURE: NEW THOUGHTS ON THIS PROBLEM

**Zh.D. Semidotska, T.S. Ospanova, O.S. Bilichenko, I.A. Chernjakova, O.I. Misura, O.I. Romadanova, O.V. Avdeeva, V.O. Klapouch**

119 patients with chronic renal failure (CRF) I, II and III stages due to chronic glomerulonephritis (CGN) were examined. Correlation between high blood pressure, high proteinuria, hypercholesterolemia and early development and progression of CRF was found. Correlations between high creatinine level and low plasma fibronectin level are also were found. Our study demonstrates that high proteinuria, arterial hypertension, lipid abnormalities, decreased plasma fibronectin level can be risk factors for CRD and CRF progression. Authors consider it's necessary to correct these disorders and taking pathogenic therapy.

**Key words:** chronic renal failure, risk factors, progression, arterial hypertension, proteinuria, lipid abnormalities.

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ И ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ

*В.Н. Хворостинка, Е.В. Колесникова, Закут Ваиль Рафик*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучено состояние гормонального статуса, показателей желчеобразования и желчеотделения при хронических гепатитах и циррозах печени. Установлены корреляционные связи адаптационных гормонов с содержанием показателей белкового обмена и иммунитета. Показано, что дисгормональные нарушения и изменения в желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени зависят от активности и тяжести патологического процесса в печени и играют ведущую роль в прогрессировании ХГ и ЦП.

**Ключевые слова:** дисгормональные нарушения, желчеобразование, желчевыделение.

За последние годы достигнут значительный прогресс в понимании сущности хронических гепатитов (ХГ) и циррозов печени (ЦП), включая распознавание их различных вариантов: вирусных, алкогольных, аутоиммунных, лекарственных и других [1–3].

Развитие и прогрессирование хронического воспалительного процесса в печени во многом определяется сформировавшимися в процессе эволюции механизмами биотрансформации, связанными с деятельностью мембраносвязанных оксигеназ, и цитохромом P<sub>450</sub> и находится под контролем комплекса взаимодействующих клеток, связанных с печеночным синусоидом [4, 5].

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению механизмов хронизации патологического процесса в печени, вопрос о роли эндокринных реакций, а также состоянии желчеобразования и желчевыделения в регуляции воспалительного процесса у больных с ХГ и ЦП остается дискуссионным.

Целью настоящей работы явилась оценка уровней гормонов сыворотки крови (о.тироксина, трийодтиронина, инсулина, кортизола, тестостерона, эстрадиола) и показателей желчеобразования и желчевыделения у больных с ХГ и ЦП.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 120 больных, из них 60 с ХГ и 60 с ЦП в возрасте от 20 до 60 лет, средний возраст (39,9±1,3) года. Распределение больных на группы проводилось согласно классификации, предложенной Международным конгрессом гастроэнтерологов в Лос-Анжелесе (1994). Первую группу составили больные ХГ с умеренной степенью активности (ХГУА) — 30 чел., вторую — ХГ с выраженной степенью активности (ХГВА) — 30 чел. В контрольную группу вошли 20 здоровых лиц.

Диагноз заболевания устанавливали на основании результатов клинического, биохимического, иммунологического, ультразвукового исследований, а также морфологического изучения биоптатов печени. Маркеры HCV и HBV в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Морфологическое исследование биоптатов печени проведено у 56 больных.

Концентрацию гормонов определяли радиоиммунологическим методом тестирования в биологических средах с помощью стандартного набора реактивов фирмы «Беларусь». Для суждения о состоянии желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени исследовали биохимиче-

ские свойства желчи, полученной при дуоденальном зондировании, а также изучали состояние печеночно-кишечной циркуляции желчных кислот по результатам исследования свободных — холевая (Х) и дезоксихолевая (ДХ), и конъюгированных — таурохолевая (ТХ), гликохолевая (ГХ), гликохено-дезоксихолевая + гликодезоксихолевая (ГХДХ+ГДХ) желчных кислот в сыворотке крови.

**Результаты и их обсуждение.** Группы больных ХГУА, ХГВА и ЦП характеризовались типичной симптоматикой по клиническому, биохимическому и морфологическим данным. Тяжесть клинического течения заболевания прямо коррелировала ( $p < 0,05$ ) с уровнем гамма-глобулинов ( $r = +0,7$ ), IgA ( $r = +0,6$ ), IgG ( $r = +0,65$ ), активностью АЛТ ( $r = +0,57$ ) и обратно зависела от концентрации альбуминов ( $r = -0,64$ ). Кроме того, выраженность клинических проявлений ХГ определялась гистиолимфоцитарной инфильтрацией ( $r = +0,88$ ), ступенчатым и мостовидным некрозом клеток ( $r = +0,67$ ), склерозом зоны порталных трактов ( $r = +0,65$ ), а при ЦП — внутриклеточным холестаазом ( $r = +0,57$ ), жировой дистрофией печени ( $r = +0,62$ ).

При исследовании у больных с ХГУА базального уровня гормонов в сыворотке крови установлены достоверное повышение тетраiodтиронина (Т<sub>4</sub>), кортизола, снижение инсулина и тенденция к снижению трийодтиронина (Т<sub>3</sub>). Изменение уровней эстрогенов и андрогенов характеризовалось нарастанием содержания эстрадиола и снижением тестостерона (табл. 1).

Более существенные нарушения выявлены в гормональном статусе у больных с ХГВА, степень выраженности которых была максимальной по сравнению с ХГУА.

Средние значения показателей гормонального статуса больных с ЦП изменялись в зависимости от стадии компенсации патологического процесса в печени: содержание Т<sub>3</sub>, тестостерона достоверно снижалось, а эстрадиола — повышалось начиная от группы больных с компенсированным ЦП к группе больных с декомпенсированным ЦП. Превышающий контрольное значение уровень кортизола у больных с компенсированным ЦП снижался у больных с декомпенсированным ЦП. Противоположные изменения происходили с инсулином.

С целью уточнения патогенетической роли нарушения гормонального статуса больных с ХГ и ЦП в развитии патологического процесса печени оценивали степень корреляционной зависимости. При ХГУА выявлено наличие положительной кор-



Таблиця 1. Состояние гормонального статуса у больных с ХГ и ЦП ( $M \pm m$ )

Показатель	Контрольная группа (n=20)	ХГУА (n=30)	ХГВА (n=30)	ЦП компенс. (n=30)	ЦП декомп. (n=30)
T <sub>4</sub> , нмоль/л	86,12±5,84	120,34±4,8*	199,0±7,0*	110,6±3,0*	87,6±4,3*
T <sub>3</sub> , нмоль/л	1,5±0,1	1,06±0,06	0,7±0,1*	1,05±0,09*	0,81±0,05*
Инсулин, пмоль/л	89,32±6,9	70,2±3,1*	52,8±4,0*	60,4±4,2*	130,5±10,7*
Кортизол, нмоль/л	440,09±10,33	540,9±9,0*	910,2±16,0*	551,5±10,50*	278,0±8,2*
Эстрадиол, нмоль/л	0,14±0,05	0,55±0,02*	1,4±0,4*	0,6±0,02*	1,3±0,05*
Тестостерон, нмоль/л	21,63±0,4	15,9±0,2*	10,1±0,2*	8,5±0,2*	6,9±0,2*

\*  $p < 0,05$ , по сравнению с контрольной группой.

реляционной связи между уровнем эстрадиола и В-лимфоцитами ( $r=+0,56$ ), при ХГВА показатели T<sub>4</sub> прямо коррелировали с ТФЧ-лимфоцитами ( $r=+0,57$ ), с Т-активными лимфоцитами ( $r=+0,63$ ), инсулина — с Т-лимфоцитами ( $r=+0,62$ ), Т-активными лимфоцитами ( $r=+0,55$ ), ЦИК ( $r=+0,68$ ). Уровень кортизола прямо зависел от содержания альбуминов ( $r=+0,47$ ), общего билирубина ( $r=+0,6$ ), ЦИК ( $r=+0,48$ ), IgG ( $r=+0,5$ ).

В группе больных с компенсированным ЦП были выявлены взаимосвязи между инсулином и Т-лимфоцитами ( $r=+0,68$ ), кортизолом и IgM ( $r=+0,82$ ), T<sub>4</sub> и IgM ( $r=+0,59$ ). У больных с декомпенсированным ЦП имелась корреляционная связь между показателями иммунитета и гормонами сыворотки крови: показатель T<sub>3</sub> прямо зависел от Т-лимфоцитов ( $r=+0,54$ ), T<sub>4</sub> — от Т-активных лимфоцитов ( $r=+0,64$ ), IgG ( $r=+0,49$ ), инсулина — от IgA ( $r=+0,42$ ) и обратно зависел от Т-активных лимфоцитов ( $r=-0,58$ ).

Таким образом, выявленные гормональные нарушения находятся в прямой зависимости от активности и степени компенсации патологического процесса в печени, а также возникают, вероятно, как следствие повреждения гепатоцитов и являются вторичным патогенетическим звеном, приводящим к прогрессированию и хронизации ХГ и ЦП.

О состоянии желчевыделительной функции судили по результатам многофазового дуоденального зондирования. При исследовании у больных ХГУА были выявлены закономерные изменения функционального состояния желчного пузыря, сфинктерного аппарата, а также объема и скорости выделяемой желчи, которые характеризовались увеличением холедоховой фазы, фазы закрытого и открытого сфинктера Одди, пузырной и печеночной фаз, сопровождались умеренным увеличением объема выделяемой желчи как в I и III фазах, так и при вы-

делении в IV и V. Скорость выделения несколько увеличилась (до 2,20 мл/мин при норме 1,8 мл/мин), однако интенсивность и ритмичность были неравномерными. Дисфункция желчного пузыря и сфинктеров еще более усугублялась при ХГВА, что проявлялось достоверным увеличением периодов выделения и объема желчи. Скорость выделения желчи имела тенденцию к снижению (I фаза — 1,2 мл/мин, IV — 1,32 мл/мин, V — 1,2 мл/мин).

Прогрессирующая хронизация патологического процесса в печени у больных с ЦП протекала со стойкими дисфункциями желчного пузыря и сфинктерного аппарата. Нарушения желчевыделения при ЦП проявлялись дискинезиями желчного пузыря и сфинктеров по гипо-, гиперкинетическому и смешанному типам. С увеличением времени желчевыделения отмечалось умеренное нарастание объема желчи, сопровождающееся неравномерным ее поступлением в зависимости от вида дискинезии, при этом скорость выделения желчи сохранялась (I фаза — 1,1 мл/мин, IV — 2,2 мл/мин, V — 1,3 мл/мин).

При исследовании состояния биохимических свойств желчи отмечались достоверные изменения содержания билирубина, холестерина, суммы желчных кислот и липидного комплекса в пузырной и печеночной порциях желчи, которые изменялись в зависимости от тяжести и активности патологического процесса в печени. Изменения желчных кислот характеризовались повышением Х кислоты в пузырной желчи при ЦП и снижением в печеночной желчи при ХГВА и ЦП. Содержание ДХ кислоты в пузырной желчи при ХГВА и ЦП достоверно повышалось, ТХ — не претерпевало достоверных изменений, а ГХ — повышалось в печеночной желчи при ЦП. Тенденция к снижению ТХ и повышению ГХ кислот имела место в обеих порциях желчи при ХГ и ЦП (табл. 2).

Таблиця 2. Содержание желчных кислот в желчи у больных ХГ и ЦП, ( $M \pm m$ ) ммоль/л

Желчная кислота	Порция желчи	Контрольная группа (n=20)	ХГУА (n=30)	ХГВА (n=30)	ЦП компенс. (n=30)
Х	В	0,16±0,008	0,27±0,01	0,34±0,01	0,4±0,01*
	С	0,7±0,003	0,06±0,002	0,05±0,002*	0,03±0,002*
ДХ	В	0,22±0,01	0,26±0,02	0,32±0,02	0,36±0,001*
	С	0,15±0,01	0,13±0,01	0,11±0,01	0,09±0,01*
ТХ	В	1,18±0,12	1,09±0,12	0,86±0,12	0,72±0,1
	С	0,94±0,12	0,8±0,11	0,74±0,1	0,64±0,1
ГХ	В	1,73±0,14	1,81±0,2	2,17±0,3	2,44±0,2
	С	1,19±0,13	1,30±0,12	1,82±0,2	2,02±0,2*
ГХДХ+ГДХ	В	1,89±0,13	1,95±0,3	2,34±0,3	2,89±0,3*
	С	1,54±0,13	1,7±0,25	1,81±0,2	2,11±0,2

\*  $p < 0,05$ , по сравнению с контрольной группой.

Изменения содержания желчных кислот находились в прямой зависимости от тяжести заболевания и активности патологического процесса в печени.

Следовательно, при ХГ и ЦП происходит глобальная перестройка желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени с нарушением кругооборота желчи, изменением биохимических свойств желчи и энтерогепатической циркуляции желчных кислот, что, вероятно, влияет на прогрессирование повреждения гепатоцитов и хронизацию патологического процесса в печени.

#### Выводы

1. Хронические гепатиты и циррозы печени протекают с различной степенью выраженности дисгормональных нарушений, которые зависят от активности патологического процесса в печени и тяжести течения заболевания.

2. Нарушения желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени у больных с ХГ и ЦП находятся в прямой зависимости от формы заболевания, функциональной активности гепатоцитов и тяжести течения.

3. Нарушения в желчеобразовании и желчевыделении при ХГ и ЦП являются факторами, которые участвуют в прогрессировании заболевания и хронизации патологического процесса в печени.

4. Оценка показателей гормонального статуса, состояния желчеобразования и желчевыделения является важным интегральным методом исследования, отражающим характер течения и степень тяжести ХГ и ЦП, что позволяет использовать эти показатели в качестве прогнозных и судить об эффективности лечебных мероприятий.

#### Список литературы

1. Апросина З.Г. Хронические диффузные заболевания печени (современные тенденции). Клинико-фармакол. и терапия 1996; 1: 14–18.
2. Fagan E.A. Acute liver failure of unknown patogenesis. Hepatology 1994; 19, 5: 1307–1313.
3. Нейко Е.М., Шевчук І.М., Лажо А.С. та ін. Клініко-морфологічні паралелі та патогенетичні аспекти розвитку хронічного вірусного гепатиту: Зб. наук. пр. КМАПО ім. П.Л. Шупіка. К., 2000: 114–117.
4. Ивашкин В.Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени. Рос. журн. гастроэнтерол. и гепатол. 1998; 5: 13–17.
5. Sherlock S., Doodley J. Diseases of the liver and biliary system. 10th ed. Blackwell, 1997. 714 p.

#### ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТІВ І ЦИРОЗІВ ПЕЧІНКИ В.М. Хворостінка, О.В. Колеснікова, Закут Вайль Рафік

Вивчено стан гормонального статусу, показників жовчоутворення і жовчовиділення при хронічних гепатитах і циррозах печінки. Встановлено кореляційні зв'язки адаптаційних гормонів із змістом показників білкового обміну та імунітету. Показано, що дисгормональні порушення і зміни в жовчоутворюючій і жовчовидільній функції печінки залежать від активності й тяжкості патологічного процесу в печінці і відіграють ведучу роль в прогресуванні ХГ і ЦП.

**Ключові слова:** дисгормональні порушення, жовчоутворення, жовчовиділення.

#### PATHOGENETIC MECHANISMS OF PROGRESSING IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS AND CIRRHOSIS V.N. Khvorostinka, E.V. Kolesnikova, Zakut Vail Rafik

It was examined hormonal status, bile-formation and bile-excretion in patients with chronic hepatitis and cirrhosis. Was studied correlation course of adaptive hormones with maintenance of indexes of protein interchange and of immunity. Showed, that violation of dyshormone and change in bile-formation and bile-excretion depend on activity and heaviness of pathological process in liver and play a leading role in progressing of chronic hepatitis and cirrhosis.

**Key words:** violation of dyshormone, bile-formation, bile-excretion.

## ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ АМИЗОНА И ЭРБИСОЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Л.М. Пасиешвили, Е.В. Супрун, Л.Н. Бобро

Харьковский государственный медицинский университет

У 44 больных с хроническим колитом и 49 больных с хроническим энтеритом были исследованы иммунологические показатели сыворотки крови и биоптат слизистой оболочки кишечника. Было показано, что течение хронического колита и хронического энтерита приводит к развитию вторичного иммунодефицита с накоплением иммунокомпетентных клеток в слизистой кишечника. Выявлено, что использование иммунокорректирующих средств (амизона или эрбисола) на фоне базисной терапии способствует улучшению клинических и биохимических показателей.

**Ключевые слова:** хронический колит, хронический энтерит, патогенез, иммунные нарушения, лечение.

Лечение хронических воспалительных заболеваний кишечника (ХВЗК) продолжает оставаться актуальной проблемой. Это можно объяснить несколькими моментами. Во-первых, в большинстве случаев не представляется возможным установить

причину возникновения нозологии или речь идет о действии нескольких факторов одновременно. Во-вторых, несмотря на большое количество работ, посвященных изучению патогенеза заболевания, многие вопросы требуют изучения. В-третьих, в

каждом конкретном случае течение заболевания имеет свои особенности (при общей патогенетической направленности), что затрудняет выработку схем терапии. Однако достижения последних лет как в разработке новых патогенетических механизмов, так и в синтезе новых лекарственных препаратов позволяют улучшить лечебную терапию при ХВЗК [1–3].

В последние годы основное внимание в патогенезе ХВЗК уделяется иммунным нарушениям, вопросам антиоксидантного стресса и цитокиновым взаимодействиям, что позволяет использовать различные группы лекарственных веществ в схемах лечения таких больных [4–6].

Целью данной работы явилось изучение действия и обоснование использования иммунокорректирующих средств, в частности амизона и эрбисола, в комплексной терапии ХВЗК.

**Материал и методы.** Обследовано 93 больных с ХВЗК, среди которых 49 с хроническим энтеритом (ХЭ) и 44 с хроническим колитом (ХК). Возраст больных колебался от 19 до 57 лет, длительность заболевания — от 2 до 17 лет.

Обследование больных включало традиционные клинико-лабораторные и инструментальные исследования: сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, клинический и биохимический анализ крови (определение показателей ПОЛ — малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгат (ДК); показателей антиоксидантной системы (АОС) — супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, изучение показателей специфического клеточного и гуморального иммунитета, отдельных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ ), рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта. Кроме того, всем больным проводилось ФГДС, ректороманоскопическое или колоноскопическое исследование с забором биопсийного материала из двенадцатиперстной и толстой кишок с последующим морфологическим и цитологическим исследованием биоптата.

В комплексной терапии заболеваний использовали отечественные препараты «Амизон» или «Эрбисол». Подбор препарата осуществлялся чисто эмпирически и в большой степени зависел от материальных возможностей больного.

Амизон — препарат с четко выраженными интерферогенными свойствами, обладает противовоспалительным, антиоксидантным и иммунокорректирующим действием [7].

Эрбисол разработан и синтезирован на основе органических компонентов клеточных мембран эмбриональной ткани крупного рогатого скота в НПУ «Эрбис» под руководством А.Н. Николаенко. Препарат обладает антиоксидантным действием, а также способен стимулировать неспецифический и специфический иммунитет, индуцировать синтез интерферона, улучшать процессы регенерации ткани, имеет противовоспалительное и гепатопротекторное действие, способствует более быстрой нормализации биологических и иммунологических процессов [8].

**Результаты и их обсуждение.** Формирование ХВЗК сопровождается развитием вторичного иммунодефицита, протекающего по супрессорному варианту с одновременным подавлением выработки активных Т-лимфоцитов (в 1,5 раза при ХЭ и в 1,2 — при ХК). В то же время в периферической крови повышается уровень В-лимфоцитов, что указывает на аутоиммунный характер заболевания и под-

тверждается повышенным содержанием в крови иммуноглобулинов IgA и IgG в 1,6–1,4 раза и IgM в 1,2–1,3 раза соответственно при ХЭ и ХК. Наблюдаются изменения в содержании клеточных элементов в биопсийном материале, что проявляется увеличением плазмоцитов — основных клеток, продуцирующих Ig, а также повышением содержания Т-лимфоцитов. По-видимому, развивающееся воспаление в кишечнике приводит к перераспределению клеточных элементов иммунной системы с накоплением их в слизистой оболочке, что и обуславливает вторичный иммунодефицит в развитии патологии. Данные изменения, по результатам проведенного исследования, в большей степени были выражены при ХЭ, чем при ХК, так как при морфологическом и цитологическом исследовании у больных с ХЭ чаще регистрировалось иммунное воспаление (47 больных — 95,9%), в то время как при ХК — процессы атрофии (29 больных — 65,9%).

Оценка показателей ПОЛ и АОС позволила говорить о возникновении антиоксидантного стресса с нарушением свободнорадикального гомеостаза, что подтверждалось достоверным увеличением содержания МДА и ДК на фоне подавления выработки СОД и каталазы.

Уровни ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в 1,8–2,1 раза превышали аналогичные показатели в группе контроля практически у всех больных, что дало возможность судить о выраженности активности процесса. Причем, все изучаемые показатели (иммунитета, ПОЛ и цитокины) имели прямо пропорциональную зависимость между собой и выраженностью воспаления, что позволило использовать их в качестве дополнительных диагностических критериев при постановке диагноза.

Полученные результаты исследований дали основание к использованию препаратов с иммунокорректирующим действием в комплексе лечебных мероприятий.

Так, амизон использовали у 37 больных с ХЭ и 29 больных с ХК; эрбисола — соответственно у 12 и 15 больных. Проведенные курсы терапии сопровождалась положительной динамикой клинических (которая в среднем на 3–4 дня опережала таковую в группе контроля), биохимических и иммунологических показателей. Наиболее ранним среди клинических проявлений было уменьшение синдрома интоксикации и диспепсического; болевой синдром уменьшался к 5–7-му дню наблюдения, а впоследствии (к 9–10-му дню) регистрировался только при пальпации.

Необходимо отметить, что при использовании эрбисола в большей степени улучшились показатели клинических, цитокиновых и иммунологических (особенно гуморальное звено) исследований, а при применении амизона раньше регистрировались изменения в клеточном звене иммунитета и показателях ПОЛ.

Прием указанных препаратов только в одном случае (амизон у больного с ХЭ) сопровождался зудом кожи; в остальных наблюдениях побочного действия лекарств зарегистрировано не было.

Кроме того, у 11 больных с ХЭ и у 7 с ХК были проведены повторные курсы лечения (через 3–6 мес) указанными препаратами с последующим клиническим и лабораторным наблюдением в течение 1,5–2 лет. Результаты катamnестических наблюдений позволили отметить урежение частоты обострения заболеваний (15 больных — 53,6%)

и удовлетворительное общее состояние больных (16 пациентов — 57,1 %).

#### Выводы

1. Хронические воспалительные заболевания кишечника сопровождаются развитием вторичного иммунодефицита, что определяет патогенез заболевания.

2. Изменения в показателях специфического иммунитета и ПОЛ приводят к хронизации патоло-

гии, а цепной характер этих изменений обуславливает рецидивирующее течение заболеваний.

3. Использование иммунокорректирующих средств (амизона или эрбисола) в комплексной терапии ХВЗК позволяет раньше достигнуть клинической ремиссии, а также обеспечить увеличение фазы ремиссии заболевания, что обосновывает их назначение у больных хроническим энтеритом и хроническим колитом.

#### Список литературы

1. Логинов А.С., Парфенов А.И. Проблемы современной энтерологии. Тер. архив 1997; 2: 3–8.
2. Попаткина Т.К., Бляхер М.С., Николаенко В.Н. и др. Иммуномодулирующее действие препаратов — зубиотиков. Вест. РАМН 1997; 3: 30–34.
3. Ногаллер А.М. Итоги и перспективы изучения хронической патологии кишечника. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1998; 4: 74–76.
4. Логинов А.С., Парфенов А.И. Болезни кишечника: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2000. 632 с.
5. Парфенов А.И. Достижения в диагностике и лечении болезней тонкой кишки. Моск. мед. журнал 1997; 1: 33–36.
6. Сміщук Ю.О. Синдром подразненої кишки і хронічний коліт — різні захворювання чи стадія одного процесу? Лік. справа 1998; 2: 169–172.
7. Фролов А.Ф., Фролов В.М., Лоскутова І.В., Даниленко В.П. Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування амізону в лікуванні хворих на епідемічний паротит. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. Київ-Луганськ-Харків, 2001; 1(33): 145–156.
8. Христич Т.М., Кузик Ф.В., Мельничук З.А. Ербісол у лікуванні деяких захворювань органів травлення. Гастроентерологія: Міжвід. зб. Дніпропетровськ, 2001; 32: 250–254.

#### ОБГРУНТУВАННЯ ПРИЗНАЧЕННЯ АМІЗОНУ ТА ЕРБІСОЛУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЗАПАЛЬНІ ХВОРОБИ КИШЕЧНИКА

Л.М. Пасієшвілі, О.В. Супрун, Л.М. Бобро

У 44 хворих на хронічний коліт і 49 осіб на хронічний ентерит досліджено імунні показники сироватки крові та біоптат слизової оболонки кишечника. Показано, що перебіг хронічного коліту та хронічного ентериту сприяє розвитку вторинного імунодефіциту з накопиченням імунних клітин в кишечнику. Виявлено, що призначення імунокоригуючих препаратів (амізону або ербісолу) на тлі базисної терапії сприяє поліпшенню клінічних і імунологічних показників.

**Ключові слова:** хронічний ентерит, хронічний коліт, патогенез, імунні порушення, лікування.

#### CLINICAL SUBSTANTIATION OF USE OF AMIZON AND ERBISOL IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF BOWEL

L.M. Pasiyeshvili, E.V. Suprun, L.N. Bobro

Peculiarities of bioplate from colon and immunological changes in serum in 44 patients with chronic colitis and 49 patients with chronic enteritis have been studied. It was established that the course of chronic colitis and chronic enteritis was accompanied by beginning of the secondary immunodeficiency, accumulation of immune cells into mucous membrane of bowel. The efficiency of immunomodulative treatment (application of Erbisol or Amizon) in a combination with basic treatment was shown.

**Key words:** chronic colitis, chronic enteritis, pathogenesis, immunological disorders, treatment.

#### РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С HELICOBACTER PYLORI, И ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ И ИММУНОТЕРАПИИ

Н.И. Дегтярь, Н.Д. Герасименко, М.С. Расин, А.В. Харченко

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Изучены иммунологические показатели слизистой оболочки желудка в биоптатах антрального отдела слизистой оболочки желудка у 20 мужчин, больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Установлено, что в биоптатах слизистой оболочки желудка больных количество  $CD_{4+}$  снижено,  $CD_{11+}$  повышено больше у лиц с наличием *Helicobacter pylori*, что свидетельствует о дефекте в клеточном звене иммунного ответа на эту инфекцию.

**Ключевые слова:** пептическая язва, слизистая оболочка, биоптат, *Helicobacter pylori*, иммунитет.

За прошедшие без малого 20 лет с момента обоснования роли *H. pylori* в развитии язвенной болезни проделана огромная работа по изучению

биологии микроорганизма, его взаимоотношений с организмом хозяина и поиску путей рациональной терапии заболевания [1].

Несмотря на продолжающиеся дискуссии [2], никто не отрицает важную роль *H. pylori* в развитии антрального гастрита, язвенной болезни, рака и лимфомы желудка. Вопросы возникают при сравнении необычайно широкого распространения *H. pylori* среди населения и заболеваемости. Известно, что язвенной болезнью страдает в среднем каждый шестой, а раком желудка — каждый двухсотый инфицированный [1]. Эрадикационная терапия, хотя и позволила значительно снизить частоту рецидивов и осложнений язвенной болезни, однако не решила всех проблем [3]. Постоянный рост устойчивости микроорганизма к антибиотикам и значительные нарушения биоценоза кишечника все более привлекают внимание к иммунной системе желудочно-кишечного тракта. С воздействием на иммунную систему связаны надежды на полный контроль над развитием заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* [4, 5].

В последние годы проведены исследования изменений гуморальных и клеточных звеньев иммунной системы при язвенной болезни. Изучались преимущественно изменения лимфоцитов и иммуноглобулинов крови [6]. В то же время известно, что основную роль во взаимоотношениях инфекции и хозяина играют изменения в иммунной системе слизистой оболочки желудка [7].

В связи с этим нами изучено содержание Т-хелперов ( $CD_{4+}$ ), Т-супрессоров/киллеров ( $CD_{8+}$ ) и дендритных (антигенпрезентирующих) клеток ( $CD_{11+}$ ) в биоптатах слизистой оболочки желудка больных язвенной болезнью, инфицированных *H. pylori*. Параллельно проанализирована гистологическая картина изменений слизистой оболочки желудка у лиц с язвенной болезнью, инфицированных и не инфицированных *H. pylori*.

**Материал и методы.** Изучены биоптаты антрального отдела слизистой оболочки желудка 20 мужчин с язвой двенадцатиперстной кишки, у 12 из которых обнаружены антитела к *H. pylori* в крови, положительный уреазный тест и бактерии в мазках-отпечатках. Восемь больных, у которых эти тесты были отрицательными, служили контрольной группой. Все они на амбулаторном этапе прошли курс терапии антибиотиками в отношении *H. pylori* в сроки от 2 мес до 1 года до поступления. Продолжительность болезни составляла 1–8 лет. Язвенный дефект локализовался преимущественно в луковице двенадцатиперстной кишки. Размер дефекта — от 0,5 до 2 см.

Исследования проводились до начала лечения в период обострения при поступлении в стационар. Осложнений и сопутствующих заболеваний в основной и контрольной группах при амбулаторном обследовании и последующем лечении в стационаре не выявлено.

Полученные при эндоскопии биоптаты помещали в физиологический раствор хлорида натрия и в течение 30 мин замораживали на специальном криомикротоме, на котором изготавливали срезы. В последующем их обрабатывали специфичными моноклональными антителами и вторичными антителами, меченными ФИТЦ. Из каждого биоптата приготавливали не менее 10 срезов, в которых под люминесцентным микроскопом подсчитывали число флуоресцирующих лимфоцитов в расчете на 100 клеток:  $CD_{4+}$  (Т-хелперы),  $CD_{8+}$  (Т-супрессоры/киллеры),  $CD_{11+}$  (дендритные клетки антигенпрезентирующие).

Гистологию слизистой оболочки антрального отдела желудка изучали в срезах, окрашенных гематоксилином и эозином.

**Результаты и их обсуждение.** У всех 20 больных выявлены признаки антрум-гастрита, однако в группе инфицированных *H. pylori* степень поражения была существенно выше. У всех больных отмечены скопления полиморфно-ядерных лейкоцитов и лимфоплазматическая инфильтрация. У инфицированных в большей степени отмечалась гиперплазия покровно-язочного эпителия. У 8 из них отмечена очаговая вакуольная дистрофия. Полученные данные в процентах к общему числу лимфоцитов в препарате представлены в таблице.

Группа больных	$CD_{4+}$	$CD_{8+}$	$CD_{11+}$
<i>H. pylori</i> + (n=12)	28±4*	15±3	13±2*
<i>H. pylori</i> - (n=8)	44±3	21±4	8±2

\* Различие между данными в вертикальных колонках статистически значимо по критерию Стьюдента при  $p < 0,05$ .

Наши данные подтверждают представление о том, что язвообразование в двенадцатиперстной кишке связано с воспалительным процессом в антральном отделе желудка. Судя по гистологическим данным, присутствие *H. pylori* обуславливает более тяжелое течение воспаления и более значительные изменения в иммунной системе желудка, а именно снижение уровня Т-хелперов ( $CD_{4+}$ ) и повышение числа дендритных клеток ( $CD_{11+}$ ).

Согласно [3] *H. pylori* обладает уникальными свойствами, позволяющими выжить в условиях высокой кислотности и делающих его весьма трудным объектом для эрадикационной терапии. Это и высокая подвижность, и специфическая способность прилипать к слизи и клеткам антрального отдела желудка, наличие системы из двух ферментов, нейтрализующих кислоту вокруг бактерии: уреазы, содержащей никель, и глютамин-синтетазы, утилизирующей аммиак в бактериальный белок, секреция вакуолизирующего цитотоксина (*Vac A*) и наличие *сag*-генов. Это также липополисахариды мембраны, имитирующие антигены группы крови Lewis, особая форма протеина теплового шока. Вот далеко не полный перечень патогенетически важных особенностей *H. pylori*, которые связаны с процессом воспаления в желудке и недостаточной реакцией иммунной системы, неспособной у большинства людей элиминировать возбудитель из организма [10].

Полученные нами данные подтверждают снижение активности Т-хелперного звена иммунной системы слизистой оболочки желудка и увеличение числа дендритных клеток ( $CD_{11+}$ ). Подобные изменения Т-хелперов в крови ранее наблюдались авторами [3, 5, 6].

Примерно 60 % бактерий имеют гены патогенетического локуса *сag*, который обуславливает секрецию эпителием слизистой других важных цитокинов: ИЛ-1, TNF- $\alpha$ , которые не только участвуют в воспалительной реакции, но и способствуют повышению секреции гастрина G-клетками и уменьшению секреции соматостатина D-клетками желудка [9].

Колонизация *H. pylori* антрального отдела желудка сопровождается увеличением секреции гастрина, что вызывает значительное повышение продукции соляной кислоты, закисление препило-

рического отдела двенадцатиперстной кишки, метаплазию ее эпителия в желудочный.

Обсеменение этого отдела *H. pylori* со всеми повреждающими факторами в конечном итоге приводит у генетически предрасположенных людей или имеющих дополнительные факторы риска к образованию дуоденальных язв [1]. Известно, что значительное повышение секреции соляной кислоты, как при гастриноме, ослабление защитных механизмов, как при угнетении ЦОГ-1 нестероидными противовоспалительными средствами, и сочетание этих условий при стрессе с повышением секреции кортикостероидов и катехоламинов может и без *H. pylori* вызывать язвообразование в желудке и двенадцатиперстной кишке [2].

В воспалительном повреждении слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при инвазии *H. pylori* играет роль скопление нейтрофилов, которое мы наблюдали в гистологических препаратах из биоптатов. Аналогичные данные получены авторами [8, 9]. Установлено, что при этом нейтрофилы генерируют большое количество супероксидных радикалов и миелопероксидазу, которые образуют чрезвычайно токсичный монохлорамин. Микроорганизм стимулирует эпителий слизистой оболочки желудка к секреции интерлейкина-8 (ИЛ-8), который, связываясь с протеогликанами собственной пластинки слизистой, обуславливает миграцию большого количества нейтрофилов к месту поражения.

Гуморальное звено иммунной системы слизистой, представленное В-лимфоцитами, трансформирующимися после активации в плазматические клетки, также участвует в иммунном ответе на инфекцию *H. pylori*, как это видно из гистологической картины, представленной в данном исследовании и в работах других исследователей. В-лимфоциты продуцируют IgA и IgG в значительных количествах, о чем можно судить по нарастанию их титра в крови, что используется (IgG) в диагностике инфекции. Активация гуморального звена происходит под влиянием Т-хелперов и дендритных антигенпрезентирующих клеток. Снижение Т-хелперов, а не дендритных клеток играет роль в том, что гуморальный ответ не способен элиминировать *H. pylori*. Кроме того, известно, что микроорганизм находится в особой среде благодаря продуцируемому уреазой аммиаку и секретирует протеазу, разрушающую иммуноглобулины. Мало того, наличие липополисахаридов, идентичных человеческим антигенам типа Lewis, обуславливает аутоиммун-

ное повреждение, вызываемое как аутоантителами, так и цитотоксическими Т-лимфоцитами [7, 10].

Как уже показано, количество Т-хелперов (CD<sub>4+</sub>) в биоптатах слизистой оболочки при наличии *H. pylori* снижено. В настоящее время установлено, что Т-хелперы (Th) имеют два подкласса: Th1 и Th2, различающихся спектром секретируемых ими цитокинов. Th1 секретирует преимущественно ИЛ-2, INF- $\gamma$ , TNF- $\beta$ , Th2 — ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10. Основной закономерностью различных инфекционных процессов является пролиферация Th1 при благоприятном течении и тенденции к выздоровлению и Th2 при хронизации процесса и невозможности добиться полной элиминации инфекции. В экспериментальных условиях *in vitro* и *in vivo* показано, что при персистенции *H. pylori* в организме вызывает снижение продукции INF- $\gamma$  и повышение ИЛ-10, тогда как эрадикация его приводит к увеличению Th1. Наличие иммуногенного протеина теплового шока вызывает появление специфических для иммунной системы слизистых оболочек  $\gamma/\delta$ -лимфоцитов [7].

Трудности и отрицательные ятрогенные эффекты эрадикационной терапии заставляют искать пути активации иммунной системы [2, 11]. В настоящее время иммунопрофилактика и иммунотерапия язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*, ведется в направлении поиска приемлемой вакцины [1, 11]. Полная расшифровка генома бактерии дает основание надеяться на скорое появление такой вакцины. Другим путем является поиск путей активации Th1-лимфоцитов, инактивации ИЛ-8 и других патогенных молекул, подавление образования перекисей и монохлорамина нейтрофилами.

### Выводы

1. У больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки отмечаются явления гастрита с вовлечением нейтрофилов и лимфоцитов. При этом степень воспалительной реакции значительно больше у лиц с наличием антител к *H. pylori* в крови и возбудителя в биоптатах слизистой оболочки.

2. В биоптатах слизистой оболочки больных язвой двенадцатиперстной кишки количество CD<sub>4+</sub> снижено, а CD<sub>11+</sub> повышено больше у лиц с наличием *H. pylori*, что свидетельствует о дефекте в клеточном звене иммунного ответа на эту инфекцию.

3. Коррекция реакций иммунной системы больных на инфекцию *H. pylori* является важным направлением профилактики и терапии язвенной болезни, ассоциированной с этой инфекцией.

### Список литературы

1. Бабак О.Я. Необхідність впровадження заходів по боротьбі з хелікобактерною інфекцією в Україні. Журн. АМН України 1998; 4, 3: 508–513.
2. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь и проблемы *Helicobacter pylori*-инфекции: новые факты. Предположения, размышления. Клини. медицина 2001; 4: 67–70.
3. Фадеев Г.Д. Резистентность *Helicobacter pylori* к антигеликобактерной терапии: причины возникновения и возможные пути решения проблемы. Міжвідом. зб. «Гастроентерологія»; Вып. 31. Дніпропетровськ, 2000: 293–298.
4. Зоря А.В. Особливості патофізіологічних змін при загостренні виразкової хвороби. Там само: 32–36.
5. Kelleher D., Windle H., Fan X. Human immune responses to *Helicobacter pylori* infection. Pathogenesis and host response in *Helicobacter pylori* infections. Norman Verlag, 1997: 148–157.
6. Вдовіченко В.І. Пептична виразка: нерозв'язані питання у 2000 році. Міжвідом. зб. «Гастроентерологія»; Вып. 30. Дніпропетровськ, 2000: 94–99.
7. Anthoni P., Moran H. Future outlook in *Helicobacter pylori* research. Pathogenesis and host response in *Helicobacter pylori* infections. Norman Verlag, 1997: 242–250.
8. Гайдар Ю.А., Гриценко И.И., Мосийчук Л.Н. и др. Патогенные воздействия и симбиотические взаимоотношения *Helicobacter pylori* с макроорганизмом при язвенной болезни. Міжвідом. зб. «Гастроентерологія»; Вып. 31. Дніпропетровськ, 2000: 41–45.

9. Бабак О.Я., Соломенцова Т.А. Клинико-морфологические сопоставления при хроническом гастрите типа В у лиц молодого возраста. Там же: 157–161.

10. Кудрявцева В.С., Мосійчук Л.М., Вчорашня Н.М., Демешкіна Л.В. Кореляційні взаємозв'язки імунологічних показників у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, асоційовану з *Helicobacter pylori*. Міжвідом. зб. «Гастроентерологія»; Вип. 32. Дніпропетровськ, 2001: 48–53.

11. Філіппов Ю.О., Шмігель З.М., Котельнікова Г.П. Рівень поширеності і захворюваності на хвороби органів травлення в Україні серед дорослих людей та підлітків. Міжвідом. зб. «Гастроентерологія»; Вип. 32. Дніпропетровськ, 2001: 3–20.

#### **РОЛЬ ІМУННОЇ СИСТЕМИ В ПАТОГЕНЕЗІ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ, АСОЦІЙОВАНОЇ З *HELICOBACTER PYLORI*, І ПЕРСПЕКТИВИ ІМУНОПРОФІЛАКТИКИ ТА ІМУНОТЕРАПІЇ**

**Н.І. Дігтяр, Н.Д. Герасименко, М.С. Расін, О.В. Харченко**

Вивчено імунологічні показники слизової оболонки шлунка в біоптатах антрального відділу слизової оболонки шлунка в 20 чоловіків, хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки. Встановлено, що в біоптатах слизової оболонки шлунка хворих кількість  $CD_{4+}$  знижена,  $CD_{11+}$  підвищена більше в осіб із наявністю *Helicobacter pylori*, що свідчить про дефект у клітинній ланці імунної відповіді на цю інфекцію.

**Ключові слова:** пептична виразка, слизова оболонка, біоптат, *Helicobacter pylori*, імунітет.

#### **IMMUNE SYSTEM ROLE IN ULCER DISEASE PATHOGENESIS ASSOCIATED WITH *HELICOBACTER PYLORI* AND PERSPECTIVES OF IMMUNOPROPHYLAXIS AND IMMUNOTHERAPY**

**N.I. Degtyar, N.D. Gerasimenko, M.S. Rasin, A.V. Kcharchenko**

Immune indexes (date) of the stomach mucous membrane in bioplates of the antral area of the stomach mucous membrane of 20 men ill with the duodenal ulcer have been studied. It has been established that in bioplates of the mucous membrane of patients ill with the duodenal ulcer the amount of  $CD_{4+}$  is decreased, but  $CD_{11+}$  is increased more in patients with the presence of *Helicobacter pylori*, the fact proving the defect in the cellular chain of the immune response to this infection.

**Key words:** peptic ulcer, mucous membrane, bioplates, *Helicobacter pylori*, immunities.

### **ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И АНТАГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

**П.Г. Кравчун, Атман Авни**

**Харьковский государственный медицинский университет**

Изучено влияние комбинированной терапии ИАПФ и АРА II на клинико-гемодинамические показатели и функциональное состояние эндотелия у больных ИБС. Показано, что совместное использование ИАПФ и АРА II, наряду с базисной антиангинальной терапией, вызывает благоприятные клинические изменения. Антиангинальная эффективность изученной комбинации препаратов сопровождается улучшением функционального состояния эндотелия у больных стенокардией вследствие нормализации баланса между эндотелиальными вазоконстрикторными и вазодилатирующими факторами.

**Ключевые слова:** функциональное состояние эндотелия, эндотелин-1, циклический гуанозинмонофосфат, эндотелиальный фактор релаксации.

Совместное применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) является патогенетически обоснованным и предполагает, что двухуровневое блокирование ренин-ангиотензиновой системы (РАС) позволит уменьшить дозировки и потенцировать эффекты каждого из препаратов [1, 2].

ИАПФ препятствуют превращению ангиотензина I в ангиотензин II и способны лишь на АПФ-зависимом звене инактивировать РАС. Большая же часть тканевого ангиотензина II образуется посредством химазы, катепсина G, тонина, тканевого активатора плазминогена и в том числе непосредственно из ангиотензиногена.

АРА II в противоположность ИАПФ предотвращают все основные сердечно-сосудистые эффекты РАС, независимо от пути образования ангиотензина II. Ангиотензин II, образующийся в боль-

шом количестве в результате блокады рецепторов, способен взаимодействовать с  $AT_2$ -рецепторами, стимуляция которых обуславливает NO-зависимую вазодилатацию и натрийурез [3]. Однако образующийся при терапии АРА II избыточный ангиотензин II может оказывать прямое кардиотоксическое действие. В этом случае будет целесообразна их комбинация с ИАПФ, которые препятствуют образованию ангиотензина II.

Данные о совместном влиянии ИАПФ и АРА II на различные регуляторные системы сосудистого эндотелия у больных ИБС изучены недостаточно.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния комбинированной терапии ИАПФ и АРА II на клинико-гемодинамические показатели и функциональное состояние эндотелия у больных ИБС.

**Материал и методы.** В динамике лечения наблюдалось 57 больных ИБС со стабильной стенокардией в возрасте от 37 до 75 лет, из них 17 муж-

чин и 15 женщин. Больные были разделены на две группы. Больные 1-й группы (22 чел.) получали базисную антиангинальную терапию — нитраты, в основном пролонгированные, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы; 2-й (32 чел.) — антиангинальную терапию в сочетании с ИАПФ и АРА II. Из группы ИАПФ применяли эналаприл в дозе 10–20 мг/сут; АРА II — лозартан в дозе 25–50 мг/сут или ирбесартан — 75–150 мг/сут.

В исследование не включали больных с нестабильной стенокардией, сложными нарушениями ритма, сердечной недостаточностью IV степени по NYHA, заболеваниями печени и почек, исходной гипотензией (АД ниже 110/60 мм рт. ст.).

Содержание эндотелина-1 и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) определяли иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов согласно прилагаемой инструкции.

Курс лечения продолжался 28–30 сут. Обе группы больных были сопоставимы по основным клинико-анамнестическим показателям.

Была проанализирована динамика некоторых показателей функционального состояния эндотелия под влиянием лечения.

**Результаты и их обсуждение.** Клиническую эффективность терапии стенокардии оценивали в первую очередь по снижению количества ангинозных приступов. У больных 1-й группы частота приступов при поступлении составляла  $7,2 \pm 3,1$ , а через 3 недели лечения —  $2,9 \pm 0,9$  ( $p < 0,001$ ); во 2-й группе при поступлении —  $7,8 \pm 3,4$ , после лечения —  $1,9 \pm 0,7$  ( $p < 0,0001$ ). Таким образом, в группе больных, получавших комбинированную терапию ИАПФ и АРА II, произошло более существенное уменьшение частоты ангинозных приступов, чем в 1-й группе. При этом количество принимаемых в сутки таблеток нитроглицерина достоверно снижалось в 1-й группе с  $5,8 \pm 1,4$  до  $1,9 \pm 0,3$  ( $p < 0,001$ ), во 2-й с  $8,2 \pm 3,2$  до  $2,2 \pm 0,4$  ( $p < 0,001$ ). Достоверных различий между группами после лечения не выявлено ( $p > 0,20$ ).

Антиангинальный эффект комбинированной терапии ИАПФ с АРА II проявляется в основном в результате уменьшения частоты спонтанных приступов. Авторы [4, 5] объясняют его снижением потребности миокарда в кислороде, уменьшением вызванной ангиотензином II вазоконстрикции, повышением содержания брадикинина и улучшением регуляции сосудистого тонуса.

Динамика изучаемых нейрогуморальных показателей при совместном назначении больных стенокардией ИАПФ и АРА II показана в таблице.

Анализ показывает, что в процессе проводимой терапии отмечалось снижение уровня плазменного эндотелина-1 в обеих группах. Однако в группе больных, получавших только базисную антиангинальную терапию, эти изменения носили характер тенденции, тогда как в группе больных, леченных комбинацией ИАПФ с АРА II, снижение уровня эндотелина-1 достигало существенных различий по сравнению с исходным его значением.

Кроме того, при отсутствии достоверных изменений в уровнях эндотелина-1 до начала терапии после курса лечения значения исследуемого показателя достоверно различались между группами больных.

Содержание цГМФ в процессе терапии повышалось в обеих группах больных, однако достоверные различия получены лишь в группе леченных комбинацией ИАПФ и АРА II.

В последние годы в оценке воздействия терапии все большее значение придается не одному изолированному показателю или даже системе, а соотношению между вазоконстрикторными и вазодилатирующими субстанциями. В связи с этим эндотелин-1 в соотношении рассматривался как вазоконстриктор, а цГМФ — как маркер синтеза эндотелием окиси азота — мощный сосудорасширяющий агент.

Соотношение эндотелин-1/цГМФ в процессе лечения достоверно снижалось в обеих группах обследуемых больных. Так, среди больных, получавших базисную терапию, оно составило до лечения  $1,90 \pm 0,15 / 1,42 \pm 0,12$ ,  $p < 0,05$ , а в группе принимавших комбинацию ИАПФ и АРА II, —  $2,49 \pm 0,17 / 1,16 \pm 0,20$  соответственно,  $p < 0,01$ .

Снижение уровня эндотелина-1 и повышение активности эндотелиального фактора релаксации (ЭФР) при совместной терапии ИАПФ и АРА II способствует дилатации кровеносных сосудов, посредством чего улучшается кровоток и уменьшаются периферическое сопротивление и артериальное давление. Это имеет также важное значение для антитромботических свойств эндотелия, так как согласно [6, 7] ЭФР является мощным ингибитором тромбоцитарной функции. Более того, эффект ИАПФ и АРА II на эндотелиальную функцию играет важную роль в регуляции сосудистого роста, так как ЭФР является антипролиферативным и антимиграционным агентом.

ИАПФ в отличие от АРА II участвуют в обмене брадикинина, препятствуя его инактивации. Последствия повышения содержания брадикинина нельзя оценивать однозначно. Накапливаясь, он способен улучшать диастолическую функцию левого желудочка, оказывать дополнительный вазодилатирующий и антипролиферативный эффект в результате повышения содержания в стенке сосудов оксида азота и простациклина. Однако влияние на обмен брадикинина часто является причиной возникновения нежелательных эффектов ИАПФ, так как накопление брадикинина приводит к раздражению вагусных окончаний бронхов и вызывает сухой кашель. Брадикинин также является причиной возникновения ангионевротического отека, крапивницы. Другой причиной этих грозных осложнений может быть взаимодействие ИАПФ с системой комплемента [8]. АРА II не обладают подобными побочными эффектами. Но все-таки рекомендовать такую комбинацию можно больным, у которых использование ИАПФ не вызывает побочных реакций, так как сни-

*Динамика показателей эндотелиальной функции у больных стенокардией под влиянием комбинированного лечения ИАПФ и АРА II (M±m)*

Показатель	Базисная терапия (n=22)		Базисная терапия+ИАПФ+АРА II (n=32)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Эндотелин-1, нг/л	$13,54 \pm 1,06$	$11,24 \pm 1,13$	$16,23 \pm 1,09$	$10,62 \pm 1,24^*$
цГМФ, нмоль/л	$7,12 \pm 0,61$	$7,91 \pm 0,64$	$6,51 \pm 0,47$	$9,14 \pm 0,71^*$

\* $p < 0,05$  — при сравнении показателей до и после лечения.



жение дозировок, а также замена препарата на другой ИАПФ не поможет их избежать [9].

Таким образом, эффективность комбинированной терапии ИАПФ и АРА II у больных ИБС, вероятно, обусловлена более полным предупреждением активации  $AT_1$ -рецепторов, регулирующих высвобождение ренина юстагломерулярными клетками, так как образующийся ангиотензин II через АПФ или альтернативные пути продолжает воздействовать на заблокированные  $AT_2$ -рецепторы и может ограничивать полный эффект ИАПФ.

#### Выводы

1. Совместное использование ИАПФ и АРА II, наряду с базисной антиангинальной терапией, у больных ИБС сопровождается благоприятными

клиническими изменениями. Это проявляется антиангинальным и антиишемическим воздействием со снижением частоты приступов стенокардии без отрицательных гемодинамических последствий.

2. Антиангинальная эффективность комбинированной терапии ИАПФ и АРА II сопровождается улучшением функционального состояния эндотелия у больных стенокардией вследствие нормализации баланса между эндотелиальными вазоконстрикторными и вазодилатирующими факторами. Эффект совместного применения ИАПФ и АРА II проявлялся значительно большим, чем при базисной терапии, снижением уровня эндотелина-1 и повышением концентрации цГМФ, снижением соотношения эндотелин-1/цГМФ у больных стабильной стенокардией.

#### Список литературы

1. Juillerat L., Thompson K., Fox M. et al. Determinants of angiotensin II generation during converting enzyme inhibition. *Hypertension* 1990; 16: 564–572.
2. Gasc J.M., Cleland J., Harvey H. et al. Co-expression of type 1 angiotensin II receptor ( $AT_1R$ ) and renin mRNAs in juxtaglomerular cells of the rat kidney. *Endocrinology* 1993; 132: 2723–2725.
3. Okunishi H., Rickon K., Owen D. et al. Evidence for a putatively new angiotensin II — generating enzyme in the vascular wall. *J. Hypertens* 1984; 2: 277–284.
4. Momose N., Fukuo K., Morimoto S., Ogiwara T. Captopril inhibits endothelin secretion from endothelial cells through bradykinin. *Hypertension* 1993; 21: 921–924.
5. Monboulé J.V., Illiano S., Nagao T. et al. Potentiation of endothelium-dependent relaxations to bradykinin by angiotensin I converting enzyme inhibition in canine coronary artery involves both endothelium-derived relaxing and hyperproliferating factors. *Circ. Res.* 1992; 71: 137–144.
6. Menard J., Vaney U., Utoh H. et al. Synergistic effects of ACE inhibition and angiotensin II antagonism on blood pressure, cardiac weight and renin in spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 1997; 96: 3072–3078.
7. Yokoyama H. Losartan and captopril follow different mechanisms to decrease pressor responses in the pithed rat. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1997; 24: 697–705.
8. Spinale F.G., Backon N., Heller A. et al. Modulation of the renin-angiotensin pathway through enzyme inhibition and specific receptor blockade in pacing-induced heart failure. I. Effects on left ventricular performance and neurohormonal systems. *Circulation*. 1997; 96: 2385–2396.
9. Ibid. II. Effect on myocyte contractile processes. P.2397–2406.

#### ВИКОРИСТАННЯ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ІНГІБОРАМИ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ І АНТАГОНІСТАМИ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ

П.Г. Кравчун, Атман Авні

Проведено дослідження впливу комбінованої терапії ІАПФ і АРА II на клініко-гемодинамічні показники та функціональний стан ендотелію у хворих на ІХС. Показано, що сукупне використання ІАПФ із АРА II разом з базисною антиангінальною терапією приводить до позитивних клінічних змін. Антиангінальна ефективність вивченої комбінації препаратів супроводжується покращенням функціонального стану ендотелію внаслідок нормалізації балансу між ендотеліальними вазоконстрикторними та вазодилатуючими факторами.

**Ключові слова:** функціональний стан ендотелію, ендотелін-1, циклічний гуанозинмонофосфат, ендотеліальний фактор релаксації.

#### USING OF COMBINED THERAPY OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITOR AND ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONIST IN CORONARY ARTERY DISEASE

P.G. Kravchun, Athman Awney

The study of combined therapy of ACEI and ARA II influence on clinic and haemodynamic parameters and functional condition of endothelium in patients with coronary artery disease is carried out. It is shown, that combined use of ACEI and ARA II alongside with basic antianginal therapy causes favorable clinical changes. The antianginal efficiency of ACEI and ARA II is accompanied by improvement of a functional condition of endothelium in patients with angina pectoris at the expense of normalization of balance between endothelial vasoconstricting and vasodilating factors.

**Key words:** functional condition of endothelium, endothelin-1, guanosinemonophosphate, endothelial factor relaxation.

## МЕСТО НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ В АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ Q-ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

М.И. Кожин, Л.И. Овчаренко

Харьковский государственный медицинский университет

Проведено изучение эффективности и безопасности антитромботической терапии острого инфаркта миокарда с использованием нефракционированного (76 больных) и низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин — 39 и фраксипарин — 34 больных). Показано превосходство низкомолекулярных гепаринов над стандартным нефракционированным гепарином в предотвращении протрагирования процесса и ретромбоза в остром периоде инфаркта миокарда и положительное их влияние на гемодинамику и прогноз заболевания.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин, лечение.

Антитромботическая терапия, включающая внутривенное введение тромболитика, нефракционированного гепарина в сочетании с пероральным приемом аспирина, является на современном этапе стандартным методом в лечении больных острым инфарктом миокарда [1, 2]. Однако лишь 26–27 % больных инфарктом миокарда поступают в кардиологические стационары в наиболее подходящие для ее проведения первые шесть часов от начала заболевания. Высокая цена тромболитических препаратов также значительно уменьшает количество больных, получающих тромболитическую терапию. В результате в Украине ограниченное число больных инфарктом миокарда подвергается системному тромболитическому лечению.

Широко применяемый в настоящее время нефракционированный гепарин также имеет ряд недостатков [1, 3]:

- непредсказуемость антикоагулянтного действия вследствие значительного связывания с белками и ингибирования тромбоцитарным фактором IV;
- «рикошет» гиперкоагуляции после отмены препарата;
- тромбоцитопения;
- возможная резистентность к препарату у больных с высоким содержанием тромбоцитов.

В результате частота смертельных исходов острого инфаркта миокарда составляет 9–10 %. Ежегодно в Украине от острого инфаркта миокарда умирает более 10 тыс человек.

Данные метаанализа 20 рандомизированных исследований, проведенных в дотромболитический период, свидетельствуют о снижении смертности на (17±7) %, а частоты реинфарктов на (22±10) % при использовании гепарина в сравнении с плацебо [4]. Убедительность доказательств эффективности гепарина позволила рабочей группе Американского колледжа кардиологии рекомендовать раннее применение гепарина у больных инфарктом миокарда [5].

Исходя из успешного применения низкомолекулярных гепаринов при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без зубца Q в клинических исследованиях TIMI IIA; TIMI IIB; ESSENCE, мы предприняли попытку изучения эффективности и безопасности применения низкомолекулярных гепаринов эноксапарина и фраксипарина

у больных, поступивших в 1-е сутки острого инфаркта миокарда с зубцом Q.

**Методы и объект исследования.** Методом случайной выборки больные распределены на две группы:

**1-я группа** — 76 больных (62 мужчины, 14 женщины, средний возраст 61,3 года), которым вводили внутривенно нефракционированный гепарин (НФГ) по следующей схеме: 10000 МЕ струйно и затем капельно 40000 МЕ (итого 50000 МЕ) в 1-е сутки и по 40000 МЕ капельно в последующие трое суток, при этом добивались повышения времени свертывания крови не менее чем в 2 раза и увеличения частично активированного тромбопластинного времени (ЧАТВ) до 55–85 с. В последующие 5 суток гепарин вводили подкожно по 5000 МЕ в четыре приема.

**2-я группа (основная)** — 73 больных (62 мужчины, 11 женщин, средний возраст 59,8 года), которым в течение четырех суток назначали один из двух низкомолекулярных гепаринов (НМГ):

- эноксапарин 80 мг дважды в сутки подкожно (39 чел.);
- фраксипарин по 0,8 мл подкожно дважды в сутки (34 чел.).

Все больные постоянно получали внутрь аспирин в дозе 125 мг в сутки.

Между двумя сравниваемыми группами не было существенных различий в исходных показателях (таблица).

Оценку клинической эффективности антитромботической терапии проводили по скорости эволюции и частоте развития осложнений острого периода инфаркта миокарда. Для оценки ишемических и некротических процессов в миокарде использовали динамику болевого синдрома, степень отклонения сегмента ST от изоэлектрической линии в наиболее информативном отведении ЭКГ и уровень креатинфосфокиназы (КФК) в сроки до 12 ч от начала острого инфаркта миокарда.

Исследование системы гемостаза и показателей гемодинамики осуществляли в 1-е, 3-и, 7-е, 10-е и 21-е сутки заболевания. Динамика содержания в плазме фибриногена (ФГ) изучалась иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем; продуктов деградации фибрин-фибриногена (ПДФ), фибринолитической активности крови (ФАК), стабильного метаболита

## Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	Кол-во больных, принимавших гепарин			
	нефракционированный		низкомолекулярный	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Передний ИМ	48	63,2	46	63,0
Задний ИМ	26	34,2	24	32,9
Циркулярный ИМ	2	2,6	3	4,1
Гипертоническая болезнь	51	67	24	53

Примечание. ИМ — инфаркт миокарда.

тромбоксана А<sub>2</sub>-ТХВ<sub>2</sub> и бета-тромбоглобулина (БТГ) — иммунологическим методом. Количественная характеристика эхокардиограммы включала определение конечного систолического и диастолического размера левого желудочка, фракции выброса левого желудочка.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты.** В первые пять суток после применения эноксапарина и фраксипарина эволюция ЭКГ-картины инфаркта миокарда в наиболее информативном отведении ЭКГ происходила соответственно на 27 и 32 % быстрее ( $p < 0,05$ ), чем у больных, получавших нефракционированный гепарин, что можно объяснить эффективным предотвращением протрагирования коронаротромбоза, улучшением микроциркуляции.

Сравнение особенностей клинического течения госпитального периода острого инфаркта миокарда у пациентов обеих групп свидетельствует о более низкой частоте протрагирования инфаркта миокарда во время терапии низкомолекулярными гепаринами. Общее число ретромбозов у больных, получавших фраксипарин и эноксапарин, за весь период пребывания в стационаре составляло соответственно 5,8 и 5,1 %, а при назначении нефракционированного гепарина — 10,5 %.

При выписке фракция выброса у больных, получавших низкомолекулярный гепарин (как фраксипарин, так и эноксапарин), превышала таковую у пациентов, получавших нефракционированный гепарин, в среднем на 7 %, что можно объяснить восстановлением функции «гибернирующего» миокарда и уменьшением числа рецидивов инфаркта миокарда.

Конечная оценка эффективности любого вида терапии определяется по ее влиянию на летальность больных. В нашем исследовании у больных, получавших нефракционированный гепарин, летальность составляла 10,5 %; при применении фраксипарина — 8,8 %, эноксапарина — 7,6 %.

Введение антитромботических препаратов значительно изменяло состояние свертывающей системы крови, увеличивая риск появления кровотечений. Частота геморрагических осложнений в целом была выше среди больных, получавших фракционированный гепарин: фраксипарин — 11,8 % и эноксапарин — 12,8 % против 5,3 % у больных, получавших нефракционированный гепарин, на протяжении времени, пока больные получали исследуемую терапию в основном вследствие кровоизлияний и гематом в местах инъекций.

Динамика изучаемых показателей гемостаза у больных, получавших нефракционированный и низкомолекулярный гепарины, была однонаправленной и характерной для действия гепарина

в целом: удлинялось ЧАТВ, снижался уровень ФГ, несколько повышалось содержание ПДФ, постепенно снижалось содержание ТХВ<sub>2</sub> и БТГ. К 7-м суткам у пациентов, получавших нефракционированный гепарин, наблюдалась повторная активация тромбоцитарного гемостаза с повышением содержания ТХВ<sub>2</sub> и БТГ, и тем самым, несмотря на применение аспирина, создавалась потенциально тромбогенная ситуация.

После отмены фраксипарина и эноксапарина умеренно снижалась ФАК, повышались концентрация ФГ, содержание ТХВ<sub>2</sub> и БТГ, однако степень нарастания этих изменений была менее выраженной, чем в группе пациентов, получавших нефракционированный гепарин ( $p < 0,05$ ). Так, концентрация ФГ на 7-е сутки в этих группах составляла ( $3,5 \pm 0,3$ ) и ( $3,6 \pm 0,3$ ) г/л против ( $4,3 \pm 0,2$ ) г/л в группе больных, леченных НФГ ( $p < 0,05$ ).

**Обсуждение результатов.** Проведенное исследование показало, что как нефракционированный гепарин, так и низкомолекулярные гепарины достоверно предотвращают протрагирование процесса в остром периоде инфаркта миокарда, однако после отмены нефракционированного гепарина наблюдается повторная активация тромбоцитарного гемостаза и, как следствие, чаще отмечаются рецидивы инфаркта миокарда.

При сравнении влияния различных методов введения нефракционированного гепарина оказалось, что лишь непрерывное внутривенное введение его с увеличением ЧАТВ в 1,5–2,0 раза выше нормы предотвращало риск протрагирования инфаркта миокарда.

Рецидивирующие кардиалгии на протяжении первых трех суток заболевания чаще наблюдались у пациентов, получавших нефракционированный гепарин (31,6 %), в то время как у пациентов, получавших эноксапарин и фраксипарин, значимых отличий в частоте кардиалгий не отмечалось (20 и 22,2 % соответственно).

У пациентов, получавших низкомолекулярный гепарин, также заметно снижались как риск внезапной смерти (на 19,8 %), так и развитие повторного инфаркта миокарда (на 25,5 %) в течение года после перенесенного инфаркта миокарда.

Показатели сердечного выброса и сократимости миокарда оказались более высокими в группе больных, получающих низкомолекулярный гепарин. Этот эффект можно объяснить восстановлением функции «гибернирующего» миокарда вследствие улучшения микроциркуляции и открытия коллатералей.

Применение нефракционированного гепарина оказалось крайне обременительным для пациентов, поскольку было эффективным лишь при длительном непрерывном внутривенном капельном

введении препарата и требовало регулярной коррекции дозы при помощи определения ЧАТВ.

#### Выводы

Низкомолекулярные гепарины (фраксипарин и эноксапарин) могут быть с успехом применены у больных инфарктом миокарда с зубцом Q, так как обладают выраженным и устойчивым антикоагулянтным эффектом.

#### Список литературы

1. Амосова Е.Н., Дыкун Я.В., Мишалов В.Г. Руководство по тромболитической терапии. К.: IT-studio, 1998: 168 с.
2. Kaplan K., Darison R., Parker M. et al. Role of heparin after intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Amer. J. Cardiology 1987; 59: 241–244.
3. Blaisdell F.W. Heparin — controversies and misconceptions. Cardiovascular surgery 1996; 4: 691–700.
4. MacMahon S., Collins R., Knight C. et al. Reduction in major morbidity by heparin in acute myocardial infarction (abstr.). Circulation 1988; Suppl. 2: 98.
5. ACC/AHA Task Force. Guidelines for the early management of patient with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures. J. Amer. Coll. Cardiol. 1990; 16: 249–292.
6. TIMI Research Group. Immediate versus delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: TIMI 2A results. J.A.M.A. 1988; 260: 2849–2858.

#### МІСЦЕ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИХ ГЕПАРИНІВ У АНТИТРОМБОТИЧНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА

*М.І. Кожин, Л.І. Овчаренко*

Проведено вивчення ефективності та безпеки антитромботичної терапії гострого Q-інфаркту міокарда з використанням нефракціонованого (76 хворих) і низькомолекулярних гепаринів (еноксапарин — 39 і фраксипарин — 34 хворих). Показано перевагу низькомолекулярних гепаринів над стандартним нефракціонованим гепарином в запобіганні поширення некрозу і ретромбозу в гострому періоді інфаркту міокарда та позитивний вплив їх на гемодинаміку і прогноз захворювання.

**Ключові слова:** інфаркт міокарда, нефракціонований гепарин, низькомолекулярний гепарин, лікування.

#### POSITION OF LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARIN IN ANTITHROMBOTIC THERAPY OF PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

*M.I. Kozhin, L.I. Ovcharenko*

It was studied of effectiveness and safety of antithrombotic therapy of acute myocardial infarction with the application unfractionated heparin (n=76) and low-molecular-weight heparin (enoxaparin n = 39 pts and fraxiparin n=34 pts). The advantage of low-molecular-weight heparin is not inferior to unfractionated heparin according to antithrombotic therapy and surpasses it on influence of the intracardial hemodynamics and prognosis of the disease is shown.

**Key words:** myocardial infarction, unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, treatment.

## ИНФАРКТ МИОКАРДА: ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ

*О.А. Ефремова, Л.Г. Кононенко*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучены гемокоагуляционные показатели крови и уровень ЭТ-1 в динамике лечения больных острым инфарктом миокарда (ИМ) фибринолитиками. Установлено, что позитивное действие фибринолитиков максимально выражено на 2–3-й день лечения. При этом фибринолитики, снижая уровень ЭТ-1 в плазме больных ИМ, способствуют значительному улучшению эндотелиальной функции при данном заболевании.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, фибринолитическая терапия, протромбин, фибриноген, фибринолитическая активность, эндотелин, стрептаза.

В последние годы обозначились различные тенденции в лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ) [1–5]. Разрабатываются возможности влияния на эндотелиальную дисфункцию при ОИМ ингибиторов АПФ, β-блокаторов, ингибиторов рецепторов АПФ, фибринолитиков [6, 7].

Различные лекарственные средства, в том числе и фибринолитики [8, 9], в лечении ОИМ следует применять в зависимости от возраста, сопут-

Подкожное введение НМГ дважды в сутки эффективно, удобно (в отличие от нефракционированного гепарина) и безопасно.

Отмена низкомолекулярных гепаринов в отличие от стандартного гепарина не вызывает всплеска клинически значимого повышения коагуляции.

Назначение НМГ положительно влияет на параметры внутрисердечной гемодинамики больных острым инфарктом миокарда.

ствующих заболеваний, сроков давности ИМ, гемокоагуляционных, инструментальных показателей [10, 11].

Целью работы явилось исследование особенностей гемокоагуляционного гемостаза и функции эндотелия в динамике лечения фибринолитиками в острый период ИМ.

**Материал и методы.** Обследовано 85 больных в возрасте 65–79 лет с задней и заднебоковой

локализацией ОИМ. Диагноз ОИМ устанавливали в соответствии с критериями ВОЗ. Проанализировано 147 коагулограмм и 125 показателей эндотелина-1 у больных, пролеченных ингибиторами АПФ (24 чел.) — 1-я группа, кабелиназой (47 чел.) — 2-я группа, и стрептазой (14 чел.) — 3-я группа, на фоне стандартной терапии ОИМ. По клинико-анамнестическим данным группы были сопоставимы. Кроме клинического анализа крови всем больным исследовали уровень фибриногена (с использованием метода Р.А. Рутберга, норма 2,0–4,0 г/л), протромбина и фибринолитической активности крови. Уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) определяли радиоиммунологическим методом с помощью стандартных наборов фирмы DRG (США). Первую пробу брали до проведения лечения; 2-ю — по окончании ФЛТ или на 2-й день; 3-7-ю — ежедневно в последующие дни утром натощак.

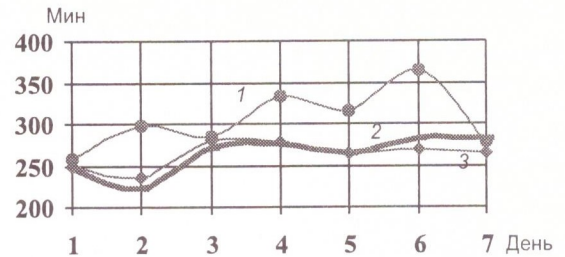
Статистическую обработку проводили согласно [12]. Определяли среднеарифметическое значение (M) и среднеквадратичное (стандартное) отклонение (s). Различия между показателями определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Связь между показателями оценивали с помощью ранговых коэффициентов корреляции Спирмена.

**Результаты.** При исследовании уровня протромбина отмечено, что в 1-й день наблюдения, до начала лечения, статистически значимых различий в группах нет ( $p > 0,05$ ). На 2-й и 3-й день протромбин повышается в группе без ФЛТ [(88,4±3,67) и (88,25±2,36) %], тогда как в группе с ФЛТ он практически не меняется [(73,56±3,44) и (77,92±2,56) %]. В эти дни в группе с ФЛТ он достоверно ниже ( $p < 0,01$ ), чем в группе без ФЛТ. Позже показатели между группами достоверно не различаются.

В группе больных, принимающих ИАПФ, динамика изменений средних значений по дням была

[(3,82±0,76) г/л,  $p > 0,05$  и (3,94±0,45) г/л,  $p < 0,01$ ]. В последующие дни достоверных различий между показателями не отмечено ( $p > 0,05$ ).

Фибринолитическая система крови (рисунок) в эти же сроки под действием стрептазы и кабелиназы активируется и держится на высоком уровне весь период наблюдения по сравнению с группой больных, принимавших ИАПФ ( $p < 0,05$ ).



Фибринолитическая активность в динамике лечения:  
1 — 1-я группа; 2 — 2-я; 3 — 3-я

Анализ изменения уровня ЭТ-1 показал, что в острый период ИМ на фоне проводимого лечения происходит достоверное его снижение в группах, однако в 1-й группе к 7-му дню наблюдается его повышение (таблица).

Содержание ЭТ-1 в плазме крови оказалось выше у больных 1-й группы [(8,43±1,23) пг/мл] по сравнению с группами больных, принимающих фибринолитики в первые дни заболевания [(2-я — (7,34±0,86) пг/мл; 3-я — (6,64±0,71) пг/мл], хотя в последующем в 1-й группе ЭТ-1 оставался на более низком уровне [(8,92±1,74) пг/мл] по сравнению со 2-й [(8,65±1,04) пг/мл] и 3-й [(7,85±1,24) пг/мл], что свидетельствует о неустойчивой, незначительной нормализации функции эндотелия у больных ОИМ под влиянием стрептазы.

Уровень ЭТ-1 у больных острым инфарктом миокарда по дням лечения, пг/мл

День	1-я группа		2-я группа		3-я группа		P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>
	M±s	n	M±s	n	M±s	n		
1-й	9,53±0,78	22	9,43±1,01	38	9,71±0,91	14	>0,05	>0,05
2-й	8,43±1,23**	18	7,34±0,86**	40	6,64±0,71**	13	<0,001	<0,001
3-й	8,06±0,88**	21	6,21±0,93**	33	6,02±0,83**	13	<0,001	<0,001
4-й	7,24±1,03**	19	7,04±0,76**	35	6,84±0,73**	12	>0,05	>0,05
5-й	8,15±1,14**	18	7,15±1,23**	32	7,04±1,02**	12	<0,005	<0,01
6-й	8,26±0,96**	16	7,64±1,41**	31	7,38±0,78**	11	<0,1	<0,05
7-й	8,92±1,74	14	8,65±1,04*	27	7,85±1,24**	10	>0,05	<0,1

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,001$ , по отношению к 1-му дню.

значительно меньше, хотя и достоверной ( $p < 0,05$ ), чем во 2-й ( $p < 0,001$ ) и 3-й ( $p < 0,01$ ) группах. Это свидетельствует о более эффективном действии ФЛТ на уровень протромбина в острый период ИМ.

При исследовании фибриногена отмечено, что показатель до лечения также достоверно не различался между группами больных ( $p > 0,05$ ). На 2-й и 3-й день в группе больных, принимающих ФЛТ, фибриноген достоверно снизился [(1,94±0,14) и (2,46±0,23) г/л] по сравнению с группой без ФЛТ

#### Список литературы

- Амосова Е.Н., Дыкун Я.В., Мишалов В.Г. Руководство по тромболитической терапии. К.: IT-studio, 1998. 168 с.
- Дзяк Г.В., Усенко Л.В., Пionтковский В.О. Оптимізація інтенсивної терапії хворих на гострий інфаркт міокарда та її вплив на «якість життя» у віддаленому періоді. Мед. перспективи 1997; 2, 4: 15–17.

3. Collins R., MacMahon S., Flather M., Baigent C. Клинический эффект антикоагулянтной терапии при предынфарктном состоянии: Обзор рандомизированных исследований. *BMJ* 1996; 7058: 313–318.
4. Малая Л.Т., Дыкун Я.В. Современные тенденции в лечении острого инфаркта миокарда. *Харьк. мед. журнал* 1995; 1: 8–9.
5. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антитромботические препараты, применяемые при лечении сердечно-сосудистых заболеваний; Ч. 4. *Кардиология* 1996; 36, 5: 74–85.
6. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Торсинг, 2000. 432 с.
7. Boersma E., Maas A.C., Deckers J.W., Simoons M.L. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771–775.
8. Смирнов А.А., Дорогун Б.Н., Добровольский А.Б. и др. Гемокоагулологические сдвиги у больных инфарктом миокарда на фоне терапии стрептокиназой. *Клин. мед.* 1991; 69, 1: 40–46.
9. Бокарев И.Н., Маколкин В.И., Буторов В.Н. и др. Применение урокиназы при остром инфаркте миокарда. *Клин. мед.* 1991; 69, 1: 36–40.
10. Wilhelmsen L., Svardsudd K., Korsan-Bengtsson K. et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl. J. Med.* 1984; 311: 501–505.
11. Kannen W.B., Wolf Ph.A., Castelli W.P. et al. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. *J.A.M.A.* 1987; 258: 1183–1186.
12. Сборник научных программ на Фортране; Вып.1. Статистика. Нью-Йорк, 1960–1970; Пер. с англ. (США). М.: Статистика, 1974. 316 с.

### **ИНФАРКТ МИОКАРДА: ВИБІР ОПТИМАЛЬНОЇ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ**

**О.О. Єфремова, Л.Ф. Кононенко**

Вивчено гемокоагуляційні показники крові та рівень ET-1 у динаміці лікування хворих на гострий інфаркт міокарда фібринолітиками. Встановлено, що позитивна дія фібринолітиків максимально виражена на 2–3-й день лікування. При цьому фібринолітики, знижуючи рівень ET-1 у плазмі хворих на ІМ, сприяють значному поліпшенню ендотеліальної функції при даному захворюванні.

**Ключові слова:** інфаркт міокарда, фібринолітична терапія, протромбін, фібриноген, фібринолітична активність, ендотелін, стрептаза.

### **MYOCARDIAL INFARCTION: CHOISE OF OPTIMAL COMPLEX THERAPY AT ACUTE PERIOD**

**O.A. Efremova, L.G. Kononenko**

Such hemocoagulation parameters of blood and level of ET-1 have been investigated in dynamics of treatment of patients with fibrinolytics. It was determined that the action of fibrinolytics maximum reveals itself on the second-third day of treatment. Fibrinolytics, reducing a level of ET-1 in plasma of the patients with IM, promote to significant improving of endothelium function in given disease.

**Key words:** myocardial infarction, therapy of fibrinolytics, protrombin, fibrinogen, fibrinolytical activity, endothelin, streptasa.

## **КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИТОЗОЛЬНОГО КАЛЬЦИЯ В ТРОМБОЦИТАХ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛОЗАРТАНОМ**

**В.Д. Бабаджан, Н.В. Ярмыш**

*Харьковский государственный медицинский университет*

Концентрация цитозольного кальция в тромбоцитах может служить биохимическим маркером активности  $AT_1$ -рецепторов. Прирост внутриклеточной концентрации кальция в тромбоцитах больных гипертонической болезнью в ответ на воздействие ангиотензина II повышен. Высокий (более 90–100 нМ/л) прирост содержания  $[Ca^{2+}]_i$  в тромбоцитах в ответ на ангиотензин II может служить поводом для дополнительного, помимо лозартана, назначения гидрохлортиазида.

**Ключевые слова:** ангиотензин II, внутриклеточный кальций,  $q_{ip-2}$ , лозартан.

Изучение клеточных мембран при гипертонической болезни (ГБ) позволило дополнить представления о ключевых звеньях патогенеза этого заболевания [1]. Наряду со структурно-функциональным дефектом клеточных мембран в патогенезе ГБ важную роль играют нарушения функционирования регуляторных систем, в частности ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [2, 3]. Ангиотензин II (А II) реализует свои биологические эффекты через специфические мембранные  $AT$ -рецепторы, среди которых  $AT_1$ -рецепторы ответственны за сердечно-сосудистые эффекты А II, в том числе за повышение АД, гипертрофию миокарда и ремоделирование сосудистой стенки [4, 5], в то

время как  $AT_2$ -рецепторы контролируют клеточную пролиферацию и дифференциацию [6]. Активация  $AT_1$ -рецептора включает каскад внутриклеточных вторичных мессенджеров, повышение активности фосфолипазы А, превращения компонентов фосфоинозитидного цикла, активацию протеинкиназы С, открытие рецепторзависимых кальциевых каналов [7]. Посредством вторичных мессенджеров, с одной стороны, запускается процесс сокращения актомиозинового комплекса, а с другой — происходит экспрессия протоонкогенов и соответствующих им генов, контролирующих биосинтетические процессы клетки, выработку ферментов, в том числе компонентов РАС [8].

Целью настоящей работы явилось изучение динамики концентрации цитозольного кальция в тромбоцитах, индуцируемой активацией АТ<sub>1</sub>-рецепторов А II у больных ГБ с умеренной артериальной гипертензией (АГ) и влияния на нее терапии антагонистом АТ<sub>1</sub>-рецепторов — лозартаном.

**Материал и методы.** Обследовано 54 больных ГБ II ст. с умеренной АГ [9], из них 30 мужчин и 24 женщины в возрасте от 28 до 56 лет, средний возраст (46,5±1,4) года. Контрольную группу составили 12 практически здоровых лиц, средний возраст (26,1±0,6) года. В исследовании использован антагонист рецепторов А II — лозартан (козаар). Лечение больных проводилось в следующей последовательности: 2-недельный период плацебо, первый лечебный период (6 недель), в течение которого больные получали монотерапию лозартаном — 50 мг/сут. Лечение препаратами считали эффективным при снижении АД до 140/90 мм рт. ст. и ниже — полный терапевтический эффект; при том же уровне систолического АД (140 мм рт. ст. и ниже) и при уровне систолического АД в диапазоне от 94 до 90 мм рт. ст. — частичный терапевтический эффект. Больные с частичным терапевтическим эффектом включались во 2-й лечебный период (4 недели), в течение которого получали дополнительно к лечению гидрохлортиазид в дозе 25 мг/сут.

Контроль за эффективностью лечения осуществляли по динамике клинических данных (цефалгия, головокружение, боли в сердце, сердцебиение, одышка при физической нагрузке), гемодинамических показателей (систолическое и диастолическое АД, ЧСС). Суточные профили АД определяли с помощью системы «Сольвейг» (Украина). Мониторинг АД и мембранные показатели в группах больных определяли в базальных условиях в период плацебо, после терапии лозартаном, до и по окончании комбинированной терапии.

Концентрацию ионов кальция в цитоплазме тромбоцитов определяли с помощью флуоресцентного индикатора кальциевых ионов quin-2 [10].

I этап — выделение тромбоцитов и насыщение их quin-2. Венозную кровь в количестве 20 мл распределяли по 6,6 мл в три пластиковые пробирки, содержащие по 1,3 мл антикоагулянта (25 г двухводного цитрата натрия, 14 г одноводного цитрата, 20 г D-глюкозы на 1 л воды), центрифугировали в течение 15 мин при 16 с<sup>-1</sup>. Обогащенную тромбоцитами плазму центрифугировали в течение 10 мин при 48 с<sup>-1</sup>. Осадок тромбоцитов суспендировали в 5 мл среды, содержащей 150 мМ NaCl; 2,7 мМ KCl; 0,37 мМ NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>; 1 мМ MgCl<sub>2</sub>; 1 мМ CaCl<sub>2</sub>; 5 мМ D-глюкозы; 10 мМ HEPES-NaOH; pH 6,55; 50 ед/мл гепарина; 0,35 % бычьего сывороточного альбумина. К части полученной суспензии тромбоцитов (объемом не менее 1 мл) добавляли 40-мМ раствор ацетоксиметильного эфира quin-2 (Q2/AM) в диметилсульфоксиде (ДМСО) до конечной концентрации 10 мкМ и инкубировали 30 мин при 37 °С со встряхиванием. Тромбоциты осаждали при указанных условиях и ресуспендировали в среде указанного состава, но без гепарина и с pH 7,4. К части исходной суспензии тромбоцитов добавляли вместо раствора Q2/AM равный объем ДМСО. Все процедуры выделения, за исключением инкубации с Q2/AM, проводили при комнатной температуре.

II этап — определение интенсивности флуоресценции quin-2. Суспензию тромбоцитов в коли-

честве 200 мкл (2–5)×10<sup>8</sup> клеток на 1 мл добавляли к 1,8 мл среды инкубации, состав которой соответствует среде хранения тромбоцитов, но не содержит бычьего сывороточного альбумина и гепарина. Флуоресценцию регистрировали на спектрофлуориметре «Hitachi 850» (Япония). Длина волн возбуждения и флуоресценции составляла 340 и 500 нм, размер щели — 4 и 10 нм соответственно. Для определения интенсивности флуоресценции, когда quin-2 полностью занят Ca<sup>2+</sup> (F<sub>max</sub>), плазматическую мембрану тромбоцитов, содержащихся в среде с насыщающей для quin-2 концентрацией Ca<sup>2+</sup>, разрушали 50-мкМ раствором дигитонина. Интенсивность флуоресценции, когда quin-2 полностью свободен от Ca<sup>2+</sup> (F<sub>min</sub>), определяли, добавляя после этого в кювету MnCl<sub>2</sub> (до конечной концентрации 0,5 мМ), который вытесняет Ca<sup>2+</sup> из комплекса с красителем и гасит флуоресценцию. Для определения степени увеличения внутриклеточной концентрации Ca<sup>2+</sup> при действии А II (индуктора выхода кальция из внутриклеточных депо в цитоплазму) в кювету после регистрации интенсивности флуоресценции добавляли раствор А II (до конечной концентрации 100 нмоль/л), инкубировали 30 мин, после чего определяли интенсивность флуоресценции согласно описанным этапам.

Для изучения эффектов *in vitro* антагониста АТ<sub>1</sub>-рецепторов лозартана на индуцируемое А II повышение свободного цитозольного кальция в суспензию тромбоцитов группы контроля и больных ГБ перед определением интенсивности флуоресценции quin-2 (II этап) добавляли лозартан (в конечной концентрации 1 ммоль/л) при 37 °С на 3 мин.

Концентрацию Ca<sup>2+</sup> в цитоплазме рассчитывали по формуле  $Ca^{2+} = K_d \cdot (F - F_{min}) / (F_{max} - F)$ , нмоль/л, где F — регистрируемый уровень флуоресценции образца суспензии тромбоцитов (исходный или после добавления А II), F<sub>max</sub> и F<sub>min</sub> — интенсивность флуоресценции, когда quin-2 полностью занят Ca<sup>2+</sup> или свободен от него; K<sub>d</sub>=115 нМ при pH 7,05 и концентрациях Mg<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup> и Na<sup>+</sup> соответственно 1, 125 и 20 мМ (условия, близкие к внутриклеточным).

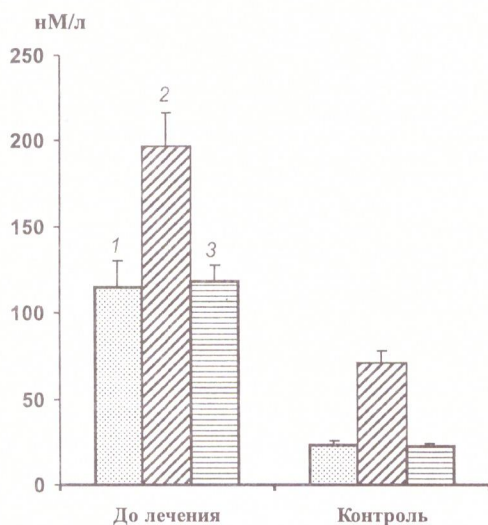
**Результаты.** Полный антигипертензивный эффект лозартана отмечен у 55 % больных. Обращает на себя внимание улучшение «качества жизни» в результате лечения. У больных, получавших лозартан, значительно уменьшились церебральные симптомы (головные боли, головокружения, шум в голове).

Гипотензивный эффект лозартана, согласно данным суточного мониторинга АД, развивался постепенно в течение трех недель с последующим нарастанием к концу 6-й недели лечения. Так, среднесуточные САД и ДАД до лечения составили (172±4) и (104±3) мм рт. ст., к концу 3-й недели — соответственно (156±3) мм рт. ст. (p<0,05) и (94±2) мм рт. ст. (p<0,05), к концу 6-й недели — (147±4) мм рт. ст. (p<0,01) и (90±3) мм рт. ст. (p<0,05).

Анализ показателей суточного мониторинга АД в динамике терапии лозартаном позволил установить, что максимальный гипотензивный эффект достигался на 4–5-й неделе от начала терапии. Такое замедленное действие лозартана по сравнению с большинством других антигипертензивных препаратов авторы [11] связывают с отсутствием у него брадикинин-потенцирующего эффекта.

Добавка антагониста АТ<sub>1</sub>-рецептора лозартана в суспензию тромбоцитов как контрольной груп-

пы, так и больных ГБ полностью блокировала А II-индуцируемое повышение концентрации  $[Ca^{2+}]_{in}$  (рисунок).



Цитозольный кальций в тромбоцитах больных с умеренной АГ до и после инкубации с лозартаном:

1 — базальный уровень; 2 — содержание; 3 — прирост

При изучении механизмов реализации антигипертензивного действия эналаприла и лозартана на мембранном уровне получены следующие данные.

Под влиянием клинически эффективной терапии лозартаном отмечалось существенное снижение концентрации внутриклеточного кальция в тромбоцитах (до лечения —  $114,7 \pm 9,4$  нМ/л, после лечения —  $88,3 \pm 6,7$  нМ/л ( $p < 0,05$ ); в контроле —  $82,6 \pm 3,3$  нМ/л ( $p < 0,05$  по сравнению с больными ГБ до лечения) и уменьшение прироста свободного кальция в ответ на стимуляцию А II (до лечения —  $82,0 \pm 3,8$  нМ/л, после лечения —  $57,4 \pm 4,6$  нМ/л ( $p < 0,05$ ), в контроле —  $48,2 \pm 4,3$  нМ/л ( $p < 0,05$  по сравнению с больными ГБ до лечения). Увеличение внутриклеточной концентрации кальция в тромбоцитах больных ГБ без стимуляции и более значимый ее прирост по сравнению с контролем после воздействия индуктора активации тромбоцитов (А II) свидетельствует о наличии кальциевой перегрузки клеток у больных ГБ (табл. 1).

боль, астеноневротические проявления наблюдались значительно чаще, уровни систолического и диастолического АД были достоверно выше ( $p > 0,05$ ), была большей частота обнаружения гипертонической ангиопатии сетчатки (табл. 2), что свидетельствовало о более стойких изменениях структуры и функции периферических сосудов, обусловленных ремодулированием их стенки.

В группах больных ГБ с недостаточно эффективной монотерапией лозартаном в ответ на стимуляцию А II в тромбоцитах до лечения наблюдался достоверно больший по сравнению с эффективной монотерапией ( $p < 0,05$ ) и контролем ( $p < 0,005$ ) прирост свободного кальция. После лечения комбинацией лозартан + гидрохлортиазид прирост свободного кальция в тромбоцитах в ответ на стимуляцию А II снизился до  $(69,4 \pm 3,6)$  нмоль/л клеток ( $p < 0,05$  для обеих комбинаций препаратов). Вместе с тем, достоверных различий в содержании свободного кальция в тромбоцитах до лечения при недостаточно эффективной монотерапии и при эффективной монотерапии не выявлено ( $p > 0,05$ ). После лечения комбинацией лозартан + гидрохлортиазид содержание свободного кальция в тромбоцитах снизилось (табл. 2).

**Обсуждение результатов.** Добавление А II в суспензию тромбоцитов как здоровых, так и больных ГБ повышает концентрацию  $[Ca^{2+}]_{in}$  (в значительно большей степени у больных ГБ). Данный эффект полностью блокировался добавлением антагониста АТ<sub>1</sub>-рецепторов лозартана в обеих анализируемых группах. Помимо тромбоцитов, А II-индуцируемое повышение  $[Ca^{2+}]_{in}$  было обнаружено *in vitro* у культивируемых гладкомышечных клеток стенки сосудов [12]. Инфузия А II со скоростью 16 нг/кг в мин ассоциировалась с повышением тромбоцитарного  $[Ca^{2+}]_{in}$  [13]. В работах [14, 15] показано наличие АТ<sub>1</sub>-рецепторов на поверхностной мембране тромбоцитов человека. Ген АТ<sub>1</sub>-рецептора к А II был выделен из лимфоцитов авторами [16], а информационная РНК к нему была обнаружена в тромбоцитах и моноцитах больных первичной АГ и у нормальных здоровых добровольцев [17, 18]. Приведенные факты показывают общность кальцийзависимых механизмов, наблюдаемых как в тромбоцитах, так и в гладкомышечных клетках сосудистой стенки.

Таблица 1. Цитозольный кальций в тромбоцитах больных ГБ до и после лечения лозартаном, ( $M \pm m$ ) нМ/л

Признак $[Ca^{2+}]_{in}$	Эффективная монотерапия		Неэффективная монотерапия			Контроль
	до лечения	после лечения лозартаном (через 6 нед)	до лечения	после лечения лозартаном (через 6 нед)	после лечения лозартаном и гидрохлортиазидом (10-я нед)	
Базальный уровень	114,7±9,4*	88,3±6,7#	121,3±7,4*	109,4±4,8*	96,4±5,1*#	82,6±3,3
Содержание после стимуляции А II	196,7±11,6*	145,7±16,2#	218,4±9,8*	201,9±5,5*	165,8±7,1*#	130,8±6,9
Прирост	82,0±3,8*	57,4±4,6#	97,1±6,2*	92,5±4,1*	69,4±3,6*#	48,2±4,3

\*  $p < 0,05$  по сравнению с контролем. #  $p < 0,05$  по сравнению с больными до лечения.

В группе больных ГБ с умеренной АГ при недостаточно эффективной монотерапии лозартаном отмечен более длительный гипертонический анамнез, что, учитывая отсутствие различий в среднем возрасте, по сравнению с больными, у которых эффект монотерапии был полным, указывает на более раннее возникновение заболевания. В этой группе до начала лечения кардиалгии, головная

Несмотря на некоторые отличия тромбоцитов от мышечных клеток сосудов, в которых индуцируемое А II повышение  $[Ca^{2+}]_{in}$  происходит путем как мобилизации кальция из внутриклеточных депо, так и активации трансмембранных кальциевых каналов, повышение  $[Ca^{2+}]_{in}$  в тромбоцитах, по видимому, зависит прежде всего от чрезмембранного поступления кальция [19]. В тромбоцитах че-



Таблица 2. Клиническая характеристика больных с умеренной АГ

Показатель	Эффективная монотерапия		Неэффективная монотерапия		
	до лечения	после лечения лозартаном (через 6 нед)	до лечения	после лечения лозартаном (через 6 нед)	после лечения лозартаном и гидрохлортиазидом (10-я нед)
Средний возраст, лет	44,7±3,4	—	48,3±3,1	—	—
Длительность болезни, лет	6,8±1,7	—	12,6±2,7	—	—
Кардиалгии	22 (72 %)	7 (24 %)*	19 (80 %)	10 (41 %)	5 (22 %)*
Церебральные симптомы	25 (84 %)	4(12 %)*	24 (100 %)	9 (39 %)	7 (28 %)*
Астеноневротический синдром	10 (32 %)	4(12 %)*	10 (41 %)	6 (26 %)	5 (21 %)*
САД, мм рт. ст.	164,4±3,9	132,4±2,8	180,3±4,3	162,7±2,8	130,4±3,2
ДАД, мм рт. ст.	102,4±3,1	82,1±3,4	106,5±3,6	98,2±2,1	82,2±1,6
ЧСС, уд/мин	74,6±2,3	76,2±2,6	72,3±2,7	75,4±2,3	71,4±2,2
Ангиоспазм сетчатки	11 (37 %)	10 (34 %)	1 (6 %)	То же	То же
Ангиопатия сетчатки	15 (50 %)	То же	23 (94 %)	То же	То же

\* p&lt;0,05.

ловека стимуляция рецепторзависимого транспорта кальция инициирует вход кальция по потенциалонезависимым кальциевым каналам, косвенно контролируемым инозитол-трифосфатом, вследствие чего возникает перегрузка клеток  $Ca^{2+}$  и компенсаторная активация кальцийтранспортирующей системы [20].

Следовательно, уровень свободного цитозольного кальция играет определяющую роль в сокращении мышечного слоя артерий, увеличении его концентрации, может повысить артериальный тонус и чувствительность мышц сосудистой стенки к вазоконстрикторам, таким как ангиотензин или эндотелин, увеличить периферическое сосудистое сопротивление и уровень АД [21].

Возможный вклад  $AT_1$ -рецепторов в обусловленные А II изменения содержания цитозольного кальция  $[Ca^{2+}]_i$  исследовались как *in vitro* с использованием специфичного для  $AT_1$ -рецептора антагониста — лозартана, так и после курсового лечения данным препаратом.

Влияние А II на динамику  $[Ca^{2+}]_i$  тромбоцитов свидетельствует о том, что эффекты являются  $AT_1$ -рецепторзависимыми.

Пациенты с ГБ имеют повышенную чувствительность к прессорным гормонам, включая А II, однако в настоящее время отсутствуют данные о том, что гипертензия обусловлена структурным дефектом  $AT_1$ -рецепторов [22]. Предполагается, что механизм повышенной чувствительности к А II при гипертензии является внешним по отношению к рецептору [1, 23]. Таким образом, является ли гиперчувствительность  $AT_1$ -рецепторов одной из причин ГБ или следствием ее развития, остается неясным. В связи с этим особую важность приобретает изучение мембранных факторов у больных ГБ с различной чувствительностью к препаратам, подавляющим активность РАС.

Отличительными особенностями больных с недостаточной клинической эффективностью антагонистов А II (лозартан) при монотерапии являются большая длительность АГ, большая частота органических поражений, напряженность в функционировании кальций-транспортирующих систем клеток.

Известно, что  $Ca^{2+}$  опосредует клеточные эффекты эндогенных вазоконстрикторов, таких как А II [6, 7]. Поэтому коррекция эффектов ангиотензина, в частности под влиянием антагонистов  $AT_1$ -рецепторов, приводит к изменению вклада

$[Ca^{2+}]_i$  в общие механизмы вазоконстрикции, наблюдаемые при ГБ.

Данный феномен может быть использован не только в качестве одного из биохимических маркеров мембранной патологии, наблюдаемой при ГБ, но и для прогнозирования эффективности монотерапии больных ГБ антагонистами  $AT_1$ -рецепторов (лозартаном): умеренный (80–90 нМ/л) прирост содержания  $[Ca^{2+}]_i$  в тромбоцитах в ответ на индуктор А II ассоциируется с достаточным ожидаемым эффектом лозартана. Наоборот, высокий (более 90–100 нМ/л) прирост содержания  $[Ca^{2+}]_i$  в тромбоцитах в ответ на индуктор А II ассоциируется с недостаточной эффективностью монотерапии антагонистами  $AT_1$ -рецепторов и может служить поводом для дополнительного назначения гидрохлортиазида.

#### Выводы

1. Концентрация цитозольного кальция в тромбоцитах контролируется  $AT_1$ -рецепторзависимыми кальциевыми каналами и может служить биохимическим маркером активности  $AT_1$ -рецепторов.

2. Активация или блокирование мембранных  $AT_1$ -рецепторов способно существенно влиять на рецепторзависимый транспорт кальция и, следовательно, на его внутриклеточную концентрацию, контролирующую состояние актомиозинового комплекса и клеточную сократимость.

3. Прирост внутриклеточной концентрации кальция в тромбоцитах больных гипертонической болезнью в ответ на воздействие ангиотензина II выше, чем у здоровых людей.

4. Показана различная эффективность антагонистов ангиотензина II (лозартана) при монотерапии у больных гипертонической болезнью с умеренной артериальной гипертензией. Полный антигипертензивный эффект лозартана отмечен у 55 % больных.

5. У больных с недостаточной клинической эффективностью антагонистов ангиотензина II (лозартана) наблюдаются продолжительная артериальная гипертензия, большой прирост внутриклеточной концентрации кальция в тромбоцитах в ответ на воздействие ангиотензина II по сравнению с больными с достаточной клинической эффективностью монотерапии. Таким больным показано проведение комбинированной антигипертензивной терапии.

## Список літератури

1. Williams G. H. Essential hypertension as an endocrine disease. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 1994; 23: 429–444.
2. Ferrario C.M. The renin-angiotensin system: Importance in physiology and pathology. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990; 15: 1–5.
3. Gavras I., Gavras H. Angiotensin II possible adverse effects on arteries, heart, brain and kidney: experimental, clinical and epidemiological evidence. Robertson J.S., Nicholls M.G. *The renin-angiotensin system; Vol 1. Biochemistry physiology.* London: Gower Med. Publishing 1993; 40: 1–40.11.
4. Sadoshima J., Isumo S. Molecular characterization of angiotensin II — induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts: critical role of the AT<sub>1</sub>-receptor subtype. *Circ. Res.* 1993; 73: 413–423.
5. Mohabir R., Young S.D., Strosberg A.M. Role of angiotensin in pressure overload-induced hypertrophy in rats: effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, an AT<sub>1</sub>-receptor antagonist and surgical reversal. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1994; 23: 291–299.
6. Nahmias C., Strosberg A.M. The angiotensin AT<sub>2</sub>-receptor: searching for signal-transduction pathways and physiological function. *Trends. Pharmacol. Sci.* 1995; 16: 223–225.
7. Catt K.J., Sandberg K., Dfla T. Angiotensin II-receptor and signal transduction mechanisms. Reizada M.K., Phillips M.I., Samners C. *Cellular and molecular biology of the renin-angiotensin system.* Boca Raton, Fla.: CRC Press. 1993: 307–356.
8. Krontiris Th. Molecular medicine oncogenes. *The New England J. of Medicine* 1995; 5: 303-306.
9. 1999 World Health Organisation International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J. Hypertension* 1999; 17: 151–183.
10. Авдонин П.В., Меньшиков М.Ю., Орлов С.Н. и др. Механизм увеличения концентрации Ca<sup>2+</sup> в цитоплазме тромбоцитов при действии факторов агрегации. *Биохимия* 1985; 50, 8: 1241–1248.
11. Brunner H.R., Delacretaz E., Nusberger J., Burnier M., Waeber B. Angiotensin II antagonists DuP 753 and TCV 116. *J. Hypertens. Suppl.* 1994; 12: S29–S34.
12. Patel M.K., Betteridge U., Hughes A.D., Clunn G.F., Schachter M., Shaw R.J. et al. Effect of angiotensin II on the expression of the early growth response gene c-fos and ONA synthesis in human vascular smooth muscle cells. *J. Hypertens.* 1996; 14: 341–347.
13. Baker P.N., Kilby M.O., Broughton Pipkin F. The effect of angiotensin II on platelet intracellular free calcium concentration in human pregnancy. *J. Hypertens* 1992; 10: 55–60.
14. Moore T.J., Taylor T., Williams G.H. Human platelet angiotensin II receptors: regulation by the circulating angiotensin level. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984; 58: 778–782.
15. Mann J.F., Leidig M., Ritz E. Human angiotensin II receptors are regulated by angiotensin II. *Clin. Exp. Hypertens.* 1988, 10: 151–168.
16. Furuta H., Guo D.F., Inagami T. Molecular cloning and sequencing of the gene encoding human angiotensin II type 1 receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1992; 183: 8–13.
17. Shibata H., Suzuki H., Murakami M., Sato A., Saruta T. Angiotensin II type 1 receptor messenger RNA levels in human blood cells of patients with primary and secondary hypertension: reference to renin profile. *J. Hypertens.* 1994, 12: 1275–1284.
18. Suzuki H., Shibata H., Murakami M., Sato A., Naito M., Ichihara A. et al. Modulation of angiotensin II type 1 receptor mRNA expression in human blood cells: comparison of platelets and mononuclear leucocytes. *Endocrinol. J.* 1995; 42:15–22.
19. Capponi A.M., Lew P.D., Vallotton M.B. Cytosolic free calcium levels in monolayers of cultured vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.* 1985; 260: 7836–7842.
20. Spat A., Enyedi P., Hajnoczky G., Hunyady L. Generation and role of calcium signal in adrenal glomerulosa cells. *Exp. Physiol.* 1991; 76: 859–885.
21. Gomez R.A., Noriing L.L., Wikong N., Isakson P., Lynch K.R., Hock R. et al. Leucocytes synthesize angiotensin. *Hypertension* 1993; 21: 470–476.
22. Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 63–69.
23. Lijnen P. Alterations in sodium metabolism as an etiological model for hypertension. *Cardiovasc. Drugs. Ther.* 1995; 9:377–379.

## СПІВВІДНОШЕННЯ ЦИТОЗОЛЬНОГО КАЛЬЦІУ В ТРОМБОЦИТАХ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ПРИ ЛІКУВАННІ ЛОЗАРТАНОМ

В.Д. Бабаджан, Н.В. Ярмиш

Концентрація цитозольного кальцію в тромбоцитах може бути біохімічним маркером активності AT<sub>1</sub>-рецепторів. Приріст внутрішньоклітинної концентрації кальцію в тромбоцитах хворих на гіпертонічну хворобу у відповідь на дію ангіотензину II підвищений. Високий (більш ніж 90–100 нМ/л) приріст вмісту [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> в тромбоцитах у відповідь на ангіотензин II може бути приводом для додаткового до лозартану призначення гідрохлортиазиду.

**Ключові слова:** ангіотензин II, внутрішньоклітинний кальцій, quin-2, лозартан.

## RATIO OF CYTOSOLIC CALCIUM IN THROMBOCYTES OF PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION WITH LOSARTAN TREATMENT

V.D. Babadzhan, N.V. Jarmysh

Concentration of cytosolic calcium in thrombocytes may serve as a biochemical marker of activity of AT<sub>1</sub>-receptors. The gain of endocellular concentration of calcium in thrombocytes at patients with essential hypertension in reply to influence of angiotensin II is increased. High (more than 90–100 nM/l gain of contains [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> in thrombocytes in reply to an may serve as an occasion for additional besides losartan assignment of hydrochlorthiazide.

**Key words:** angiotensin II, intracellular Ca, quin-2, losartan.

## ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

*А.И. Дядык, А.Э. Багрий, А.В. Онищенко, О.В. Самойлова, Д.В. Гришин, Н.Е. Севастьянова*

*Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького*

Описаны современные представления относительно эпидемиологии, этиологии и патофизиологии у больных хронической недостаточностью митрального клапана. Рассмотрены особенности изменений структуры и функции левого желудочка и левого предсердия при недостаточности митрального клапана. Обсуждена диагностическая значимость различных эхокардиографических показателей. Особое внимание уделено гемодинамическим особенностям и дисфункции левого желудочка при хронической недостаточности митрального клапана.

**Ключевые слова:** митральная недостаточность, гемодинамика, митральный клапан.

**Недостаточность митрального клапана (НМК)** рассматривается как несостоятельность аппарата митрального клапана, проявляющаяся развитием ретроградного систолического потока крови из левого желудочка (ЛЖ) в левое предсердие (ЛП). Ретроградный поток крови через митральный клапан, образующийся при НМК, принято обозначать как регургитирующий [1, 2]. В зависимости от скорости возникновения несостоятельности митрального клапана выделяют острую и хроническую НМК, которые различаются по механизмам развития, характеру и особенностям гемодинамических нарушений, клиническим проявлениям и тактике лечения.

Несмотря на длительное изучение вопросов патофизиологии НМК, высокий уровень инвазивных и неинвазивных методов исследований (катетеризация сердца с вентрикулографией, серийная двухмерная, стрессовая, трансэзофагеальная доплер-эхокардиография), увеличившуюся продолжительность наблюдения за значительными группами больных, многие аспекты этой проблемы продолжают оставаться дискуссионными и недостаточно изученными [3, 4]. В связи с этим целью настоящего обзора явилось обсуждение литературы, посвященной проблемам эпидемиологии, этиологии и патофизиологии хронической НМК.

**Эпидемиология.** Данные литературы, касающейся эпидемиологии хронической НМК, весьма противоречивы, что связано с неоднородностью обследуемых популяций, неоднозначностью используемых диагностических подходов и критериев выявления этого состояния. По сообщениям различных авторов, при тщательном доплер-эхокардиографическом исследовании минимальный регургитационный поток выявляется более чем у 80 % лиц в общей популяции, причем в значительной части случаев для обозначения характера регургитации может быть использован термин «физиологическая» [3, 5]. Одними из наиболее репрезентативных представляются опубликованные в 1999 г. данные Фремингемского популяционного исследования, где при проспективном обследовании 1696 мужчин и 1893 женщины методом цветного доплеровского картирования регургитация через митральный клапан была выявлена соответственно у 87,7 и 91,5 %. Во всех возрастных группах превалировала минимальная (у 51,7–76,7 % мужчин и 70,8–76,3 % женщин) и небольшой степени выраженности (у 8,9–28,1 и 9,7–23,6 % соответственно) регур-

гитация. Умеренная и тяжелая степень регургитации выявлялись реже, составляя от 0,3 до 11,2 %. Показана прямая зависимость частоты и степени выраженности НМК от возраста обследованных. Так, умеренная и тяжелая НМК среди лиц в возрасте до 39 лет не выявлялась ни у одного из обследуемых, в то время как среди лиц в возрасте старше 60 лет частота указанных нарушений составила 13,6 и 2,3 % соответственно [2, 5, 6].

**Этиология.** В индустриально развитых странах наиболее частыми причинами хронической НМК, по данным различных авторов [1,3,5,7,8–10], являются:

- пролапс митрального клапана (20–70 % случаев);
- ревматизм (3–40 %);
- ишемическая болезнь сердца (13–30 %);
- инфекционный эндокардит (10–12 %).

В неиндустриальных странах среди причин хронической НМК доминирует ревматизм, составляя, по различным данным, до 55–60 % случаев. Ревматический вальвулит ведет к сморщиванию, утолщению, укорочению, деформации створок и ретракции их свободных краев, воспалительные изменения и последующий фиброз в подклапанном аппарате приводят к утолщению и укорочению сухожильных хорд с последующим обызвествлением.

По данным кардиохирургических отделений, от 25 до 70 % лиц с хронической НМК, направляемых для оперативного вмешательства с целью протезирования митрального клапана, имеют диагноз пролапса митрального клапана [6]. При инфекционном эндокардите НМК возникает вследствие воспалительного процесса, ведущего к образованию клапанных вегетаций с последующей их организацией (или отрывом), к деформации и укорочению, а также перфорации створок. Хроническая НМК может осложнять течение ишемической болезни сердца, будучи результатом нарушения функции папиллярных мышц и хорд при длительно существующей хронической форме ишемической болезни, с последующим их склерозом, перерастающего митрального кольца при выраженной дилатации ЛЖ вследствие крупноочагового инфаркта миокарда либо при ишемической кардиомиопатии. При проведении стрессовых эхокардиографических тестов показано отчетливо увеличение степени выраженности регургитации через митраль-

ный клапан, обусловленной ишемической болезнью сердца. Другими причинами хронической НМК могут быть:

- дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатии [1, 3, 4, 11];
- системные заболевания: системная красная волчанка, синдром Марфана, Элерса-Данлоса и антифосфолипидный синдром [5, 12, 13];
- врожденные аномалии [5, 10];
- миксоматозная дегенерация [4, 5, 10, 14];
- «дегенеративные» поражения клапанного аппарата [5, 15, 16].

**Основные гемодинамические изменения при хронической НМК.** Развитие НМК (длительный процесс, который может протекать бессимптомно в течение многих лет. При этом независимо от причины формируются эксцентрическая гипертрофия и дилатация ЛЖ, а в последующем — дилатация кольца митрального клапана, гипертрофия и дилатация ЛП. При НМК часть ударного объема (регургитационный объем) ЛЖ изгоняется в ЛП. Регургитационный объем зависит от площади регургитационного отверстия и средней скорости потока через это отверстие, связанной с градиентом давления между ЛЖ и ЛП в период систолы. Регургитационный поток наиболее выражен в период фазы изгнания [17, 18]. Этот регургитационный объем в гемодинамическом отношении является неблагоприятным, так как он не участвует в кровоснабжении тканей организма, увеличивая общее количество крови, которым манипулирует ЛЖ [19]. Перегрузка объемом при НМК отличается тем, что регургитация осуществляется в зону относительно низкого давления (ЛП) [5, 19]. В результате регургитации происходит изолированная перегрузка ЛЖ объемом с увеличением ударного объема, который представляет собой сумму эффективного ударного объема (направляемого к периферическим органам и к сердцу) и регургитационного объема (объема крови, изгоняемого ретроградно в ЛП в период систолы). Давление в ЛП у пациентов с хронической НМК повышено умеренно, так как увеличенное в размере и податливое ЛП может длительно компенсировать перегрузку объемом. Степень дилатации предсердия прямо коррелирует со степенью регургитации [20, 21]. Давление в период систолы в ЛЖ обычно нормальное. Более высокое систолическое давление (при гипертензии) ведет к увеличению степени регургитации, более низкое — к уменьшению регургитационного объема, так как градиент давления снижается [5].

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

**Хроническая компенсированная НМК.** Компенсаторные механизмы играют важную роль в адаптации ЛЖ к хронической перегрузке объемом, что имеет место при хронической НМК [19]. До последнего времени считалось, что для тяжелой хронической компенсированной НМК патогномонично развитие существенной дилатации ЛЖ. Но достаточно часто при тяжелой хронической компенсированной НМК имеет место лишь минимальная дилатация ЛЖ, что может быть объяснено механизмами гипертрофии ЛЖ, наблюдаемой при НМК. Отсутствие значимой дилатации ЛЖ у части боль-

ных с выраженной хронической компенсированной НМК может создавать определенные диагностические трудности, представляя «диагностическую ловушку».

Развитие компенсаторной эксцентрической гипертрофии является характерным для хронической компенсированной НМК [14, 19]. При этом постнагрузка, определяющаяся напряжением стенки ЛЖ, приближается к нормальным значениям. Для более четкого понимания компенсаторного характера этого процесса необходимо указать на закон Лапласа, согласно которому напряжение стенок камеры прямо пропорционально радиусу и давлению в камере и обратно пропорционально толщине ее стенок. Таким образом, увеличение толщины стенок ЛЖ в ходе его гипертрофии способствует нормализации повышенного напряжения стенок. Это происходит, несмотря на продолжающуюся регургитацию крови и возросший радиус ЛЖ, вследствие эксцентрической гипертрофии.

Параллельно с небольшим или умеренным увеличением постнагрузки также увеличивается конечно-систолический объем. Пока сохраняется компенсация, сократимость ЛЖ остается нормальной или несколько сниженной. Увеличение преднагрузки в комбинации с эксцентрической гипертрофией приводит к увеличению конечно-диастолического объема. В то же время нормальная постнагрузка и нормальная сократимость обеспечивают нормальный конечно-систолический объем. Развивающаяся при хронической НМК дилатация ЛП позволяет ему адаптироваться к регургитационному объему, в результате чего не происходит повышения давления даже при значительных уровнях последнего. Среднее давление в ЛП при хронической компенсированной НМК обычно не превышает 20 мм рт. ст. [19]. Комбинация описанных факторов поддерживает фракцию изгнания на значениях, нередко превышающих нормальные величины (70 %). Эксцентрическая гипертрофия и высокие уровни фракции изгнания сохраняют ударный объем близким к нормальным показателям [14, 19].

Представленные патофизиологические механизмы позволяют поддерживать компенсированное состояние у большинства больных в течение длительного времени даже при наличии тяжелой НМК [3, 19].

**Хроническая декомпенсированная НМК.** Несмотря на компенсаторные механизмы, развивающиеся при хронической НМК, на определенных этапах у пациентов с большим регургитационным объемом развивается застойная сердечная недостаточность. У больного с хронической НМК при развитии застойной сердечной недостаточности трудно установить удельный вес таких факторов, как перегрузка объемом и нарушения систолической и диастолической функции ЛЖ. У части пациентов чрезмерные перегрузки объемом начинают превышать описанные компенсаторные процессы в структуре и функции ЛЖ, что играет ведущую роль в развитии застойной сердечной недостаточности. При хронической НМК в механизме застойной сердечной недостаточности и особенностях ее течения важное место занимает развитие нарушений систолической и диастолической функций ЛЖ, обусловленных длительной перегрузкой объемом [14, 19]. Повышенное конечно-диастолическое давление увеличивает эксцентрическую гипертрофию и дилатацию ЛЖ, что увеличивает систолическое

напряжение стенок ЛЖ посредством увеличения радиуса. В этой ситуации, несмотря на сохраняющуюся нагрузку в ЛП, постнагрузка становится фактически избыточной, что еще более увеличивает конечно-систолическое давление и увеличивает нарушения фракции изгнания [3, 19].

Развитие хронической декомпенсированной НМК сопровождается снижением параметров систолической функции ЛЖ. Наличие регургитации в зону с низким сопротивлением (ЛП) способствует увеличению степени укорочения волокон миокарда и препятствует тем самым раннему ухудшению показателей сократительной функции миокарда ЛЖ при хронической перегрузке объемом. Поэтому у пациентов даже с очевидными симптомами сердечной недостаточности фракция изгнания может быть снижена лишь незначительно. Следовательно, нормальные значения показателей сократимости у данной группы пациентов в действительности указывают на умеренную дисфункцию миокарда, а сниженные показатели (фракция изгнания 40–45 %) — на присутствие более тяжелой дисфункции. Уровни фракции изгнания менее 40 % у пациентов с выраженной регургитацией обычно указывают на серьезную дисфункцию миокарда ЛЖ. Таким образом, значение фракции изгнания в данной ситуации не является показателем, достоверно отражающим функциональное состояние миокарда. У пациентов с хронической НМК измерение показателя конечно-систолического давления или конечно-систолического объема представляется более полезным для получения информации о функциональном состоянии сердечной мышцы, чем показателей фракции изгнания, конечно-диастолического давления и конечно-диастолического объема. На показатели конечно-систолического объема следует ориентироваться и при прогнозировании послеоперационной дисфункции миокарда ЛЖ. Наиболее благоприятный исход после операции следует ожидать у пациентов с дооперационными показателями индекса конечно-систолического объема, не превышающим 40 мл/м<sup>2</sup>. Развитие умеренной систолической дисфункции может наблюдаться при значениях индекса конечно-систолического объема 40–80 мл/м<sup>2</sup>, а при показателях, превышающих 80 мл/м<sup>2</sup>, имеется высокий риск тяжелого нарушения систолической функции миокарда ЛЖ, а также существенное снижение послеоперационной выживаемости таких больных [3, 5, 14].

Важная роль в нарушении систолической функции ЛЖ отводится снижению сократимости миокардиоцитов, обусловленному процессами их ремо-

делирования в ходе гипертрофии миокарда и ишемизацией. С развитием застойной сердечной недостаточности наблюдается снижение эффективного сердечного выброса в покое.

В процессе декомпенсации хронической НМК 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. К факторам, участвующим в развитии нарушений диастолической функции, относят миокардиальный фиброз, изменения геометрии ЛЖ, нарушение взаимного расположения миокардиоцитов, изменение внутри- и внеклеточного баланса кальция, субэндокардиальную ишемию и нарушения проведения электрического импульса. Эти нарушения обычно развиваются параллельно с развитием эксцентрической гипертрофии ЛЖ и возникают нередко раньше нарушений систолической функции.

Развитие декомпенсации при НМК представляется более сложным, так как изменения в кардиальной структуре и функции в итоге ведут к усугублению клапанной несостоятельности, поскольку функция митрального клапана определяется структурной и функциональной целостностью субвальвулярного аппарата [5, 19]. По мере прогрессирования НМК изменения в геометрии или функционирования перечисленных клапанных структур обуславливают нарастание клапанной несостоятельности и усиление митральной недостаточности. Важной особенностью НМК является то, что она сама по себе способна усугублять митральную несостоятельность.

Таким образом, НМК представляет собой распространенное нарушение функции двустворчатого клапана, частота которого варьирует в зависимости от этиологических факторов. Развитие НМК 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. Прогнозирование характера течения НМК 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 митрального клапана и левого желудочка.

### Список литературы

1. Мареєв В.Ю., Даниелян М.О. Недостаточность митрального клапана в практике терапевта. Рус. мед. журн. 1999; 7: 11.
2. Desmond G. Diseases of the cardiac valves. — Avon: Bath press, 1989: 144–150.
3. Jimmy H.H. Valvular heart disease. Clin. Office Pract. 2000; 27: 122–131.
4. Моррис Д. К. Пороки митрального клапана. Клиническая кардиология; Под ред. Р.К. Шлант, Р.В. Александер. М.—СПб., 1998: 169–177.
5. Otto C.M. Valvular Heart Disease. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1999. 560 p.
6. 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.
7. Falco A., Sante P., Renzulli A. et al. Etiology and incidence of pure mitral insufficiency: a morphological study of 926 native valve. Cardiologia 1990; 35: 327–330.
8. He S., Fontane A.A., Schwammenthal E. et al. Integrated mechanism for functional mitral regurgitation — leaflet restriction versus coapting force in vitro studies. Circulation 1997; 96: 1826–1834.
9. Rao V., Christakis G.T., Weisel R.D. et al. Changing pattern of valve surgery. Circulation 1996; 94 [Suppl]: 113–120.
10. Roberts W.C. Morphologic aspects of cardiac valve dysfunction. Am. Heart. J. 1992; 123: 1610–1632.

11. Klues H.G., Proschan M.A., Dollar A.L. et al. Echocardiographic assessment of mitral valve size in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: anatomic validation from mitral valve specimen. *Circulation* 1993; 88: 548–555.
12. Enriquez-Sarano M., Basmadjian A.J., Rossi A. J. Progression of mitral regurgitation: A prospective Doppler echocardiographic study. *Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 1137–1144.
13. Roldan C.A., Shively B.K., Crawford M.H. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1424–1430.
14. Carabello B.A., Crawford F.A. Valvular heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 32–41.
15. Fenster M.S., Feldman M.D. Mitral regurgitation: an overview. *Curr. Probl. Cardiol.* 1995; 20: 193–280.
16. Marzo K.P., Herling I.M. Valvular disease in the elderly. *Cardiovasc. Clin.* 1993; 23: 175–207.
17. Mann J.M., Davies M.J. The pathology of the mitral valve. *Mitral Valve Disease*. Ed. by F.C. Wells, L.M. Shapiro. London: Butterworth, 1996: 16–27.
18. Otsuji Y., Handschumacher M.D., Schwammenthal E. et al. Insights from three dimensional echocardiography into the mechanism of functional mitral regurgitation direct in vivo demonstration of altered leaflet tethering geometry. *Circulation* 1997; 96: 1999–2008.
19. 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. New-York, 1994: 628–644.
20. Burwash I.G., Blackmore G.L., Koilpilliar C.J. Usefulness of left atrial and left ventricular chamber sizes as predictors of the severity of mitral regurgitation. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 774–779.
21. Pape L.A., Price J.M., Alpert J.S. et al. Relation of left atrial size to pulmonary capillary wedge pressure in severe mitral regurgitation. *Cardiology* 1991; 78: 297–303.

### ОСОБЛИВОСТІ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

**О.І. Дядик, А.Е. Багрій, О.В. Онищенко, О.В. Самойлова, Д.В. Грішин, Н.Є. Севастьянова**

Наведено сучасні уявлення щодо епідеміології, етіології та патофізіології у хворих з хронічною недостатністю мітрального клапана. Розглянуто особливості змін у структурі та функції лівого шлуночка та лівого передсердя при недостатності мітрального клапана. Обговорена діагностична значущість різних ехокардіографічних показників. Особливу увагу приділено гемодинамічним особливостям і дисфункції лівого шлуночка при хронічній недостатності мітрального клапана.

**Ключові слова:** мітральна недостатність, гемодинаміка, мітральний клапан.

### HEMODYNAMIC FEATURES IN PATIENTS WITH CHRONIC MITRAL REGURGITATION

**A.I. Dyadyk, A.E. Bagriy, A.V. Onischenko, O.V. Samoilo, D.V. Grishin, N.E. Sevastianova**

Modern questions concerning epidemiology, etiology and pathophysiology chronic mitral regurgitation are presented. Changes of left ventricular and left atrial structure and function in patients with chronic mitral regurgitation are also described. Different echocardiographic approaches represent the most important diagnostic tool in mitral regurgitation. Special attention is devoted to hemodynamic features and left ventricular dysfunction in this valve disorder.

**Key words:** mitral regurgitation, hemodynamic, mitral valve.

## СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ПЕЧІНКИ

**О.Є. Самогальська**

**Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського**

За даними двофотонної рентгенівської денситометрії при хронічних захворюваннях печінки виявлені виражені порушення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). Зміни МЩКТ поглиблюються з віком хворих і тривалістю захворювання. При хронічній печінковій патології алкогольного та вірусно-алкогольного генезу відмічаються більш виражені зміни МЩКТ, ніж при патології вірусного генезу. Зміни МЩКТ при хронічних гепатитах відповідають остеопенії I ступеня, при цирозі печінки — остеопенії III ступеня.

**Ключові слова:** мінеральна щільність, кісткова тканина, хронічні захворювання печінки.

Хронічні захворювання печінки сьогодні набувають все більшої ваги не тільки в гастроентерологічній практиці, а і в цілому в медицині. Медичне і соціальне значення проблеми визначається широкою розповсюдженістю патології, ростом її частоти і надзвичайно тяжкими наслідками.

Основними причинами розвитку хронічної патології печінки є віруси гепатитів В і С, а також токсичний вплив алкоголю. За даними ВООЗ, у 2000 р. кількість носіїв вірусу гепатиту В перевищила 400 млн осіб, вірусом гепатиту С інфіковано більше 300 млн [1]. Персистенція вірусів в організмі людини призводить до розвитку хронічного гепатиту, зокрема при гепатиті С у 60–80 % хворих. Вищою частотою є наступного розвитку циротично-

го процесу в печінці. Тривалий прийом алкоголю призводить до ураження печінки — алкогольної хвороби, проявами якої є хронічний гепатит і, як фінал захворювання, цироз печінки, який розвивається у 20 % осіб, що зловживають алкоголем.

Особливо небезпечним є одночасний вплив алкоголю і вірусів гепатитів В і С, який значно прискорює формування хронічної печінкової патології, зокрема цирозу.

При хронічній патології печінки спостерігаються зміни з боку багатьох систем і органів, що складає клінічну картину захворювань. Одним з проявів хронічних гепатитів і цирозів печінки є ураження кісткової тканини. Зміни з боку кісткової тканини на сьогодні вивчені недостатньо [2–4], тому метою

роботи було вивчення структури кісткової тканини при хронічних захворюваннях печінки вірусного, алкогольного та вірусно-алкогольного генезу.

**Матеріал і методи досліджень.** Обстежено 67 хворих з хронічними захворюваннями печінки, з них на хронічний гепатит — 35 (вірусного генезу — 12, алкогольного — 16, вірусно-алкогольного — 7), на цироз печінки — 32 (11, 15, 6 відповідно). Контрольна група складалась із 15 здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю. Серед хворих переважали чоловіки (58 проти 9). Середній вік хворих на хронічний гепатит становив  $(47,54 \pm 5,19)$  рока, на цироз печінки —  $(56,91 \pm 7,34)$  рока. На тривалість захворювання до одного року вказувало 15 осіб (22,3 %), від 1 до 5 років — 29 (43,3 %), більше 5 років — 23 (34,3 %).

Діагноз хронічного захворювання печінки був верифікований на підставі даних анамнезу, клініки, лабораторних і інструментальних методів обстеження. Вірусна етіологія захворювань була підтверджена за допомогою вивчення маркерів вірусного гепатиту В і С.

Дослідження показників кісткової тканини проводилось за допомогою двофотонного рентгенівського денситометра. Вивчали наступні параметри: BMD (bone mineral density) — мінеральну щільність губчастої кістки окремо по хребцям L1, L2, L3, L4 поперекового відділу хребта, а також всього поперекового відділу L1–L4 з міжхребцевими щілинами в  $g/cm^2$ ; відносні показники — T (peak bone mass) — BMD стосовно здорових молодих людей (young adult, 20–45 років) в SD (standart deviations) — одиницях стандартних відхилень, і показники у % від рівня мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) здорових молодих людей; показники Z (Age Matched) і % (Age Matched) стосовно здорових людей своєї вікової групи. Згідно з рекомендаціями ВООЗ із доповненнями оцінювали стан МЩКТ за показником T [3].

$(0,951 \pm 0,103)$ ;  $(0,918 \pm 0,108)$ ;  $(0,870 \pm 0,059)$ . При цьому спостерігається тенденція до зменшення МЩКТ з віком. Відповідними були зміни показника T в одиницях SD в аналогічних вікових групах —  $(-1,873 \pm 0,681)$ ;  $(-1,989 \pm 0,503)$ ;  $(-2,241 \pm 0,512)$ .

**Результати та їх обговорення.** Аналіз стану МЩКТ у чоловіків і жінок з хронічними захворюваннями печінки не виявив суттєвої різниці показників ( $p > 0,05$ ).

При вивченні змін МЩКТ залежно від тривалості захворювання виявлено, що втрата кісткової тканини у хворих, які вказували, що хворіють до одного року, становила 9,18 %, до 5 років — 21,03 %, більше 5 років — 28,46 %. Це свідчить про поглиблення остеопоротичних змін кісткової тканини із збільшенням тривалості захворювання.

Було проведено порівняння показників МЩКТ у поперековому відділі хребта хворих на хронічний гепатит і цироз печінки різного генезу (табл. 1).

Аналіз наведених показників доводить, що зміни МЩКТ більш глибокі при хронічних гепатитах алкогольного і вірусно-алкогольного генезу ( $p < 0,05$ ), табл. 2.

Показник T в одиницях SD свідчив про наявність остеопенії III ступеня у хворих на цироз печінки.

При порівнянні показників стану МЩКТ при цирозах різного генезу не виявлено суттєвої різниці їх рівня, хоча спостерігається тенденція до їх зниження в осіб з алкогольним ураженням печінки. Цей факт можна пояснити додатковим негативним впливом алкоголю на стан кісткової тканини [2]. Глибокі порушення всіх видів обміну при цирозах печінки зумовлюють і виражені зміни стану МЩКТ, тому, ймовірно, негативний вплив етіологічних чинників цирозу не відіграє суттєвої ролі.

Оцінка МЩКТ у хворих на хронічний гепатит і цироз печінки виявила статистично значущу різницю показників ( $p < 0,05$ ). Проведені дослідження

Таблиця 1. МЩКТ у поперековому відділі хребта при хронічних гепатитах різного генезу ( $M \pm m$ )

Нозологія	BMD, $g/cm^2$	T, од. SD
Контрольна група (n=15)	$1,054 \pm 0,067$	$-0,064 \pm 0,018$
Хронічний вірусний гепатит (n=12)	$1,037 \pm 0,094$	$-1,105 \pm 0,104$
Хронічний алкогольний гепатит (n=16)	$0,947 \pm 0,104^*$	$-1,501 \pm 0,218^*$
Хронічний вірусно-алкогольний гепатит (n=7)	$0,815 \pm 0,118^*$	$-1,694 \pm 0,296^*$

\* Різниця показників у порівнянні з аналогічними в контрольній групі та у хворих на хронічний вірусний гепатит достовірна.

Таблиця 2. МЩКТ у поперековому відділі хребта при цирозах печінки різного генезу ( $M \pm m$ )

Нозологія	BMD, $g/cm^2$	T, од. SD
Контрольна група (n=15)	$1,054 \pm 0,067$	$-0,064 \pm 0,018$
Вірусний цироз печінки (n=11)	$0,897 \pm 0,063^*$	$-1,965 \pm 0,104^*$
Алкольний цироз печінки (n=15)	$0,817 \pm 0,075^*$	$-2,154 \pm 0,153^*$
Вірусно-алкогольний цироз печінки (n=6)	$0,815 \pm 0,145^*$	$-2,194 \pm 0,164^*$

\* Різниця показників у порівнянні з аналогічними в контрольній групі достовірна.

Аналіз стану МЩКТ у хворих на хронічні захворювання печінки показав її зниження. Показники young adult демонструють втрату кісткової тканини у середньому на  $(27,9 \pm 0,9)$  %. Практично всі показники МЩКТ у проміжку L1–L4 поперекового відділу хребта були в основному менше за  $1,0 g/cm^2$ . В залежності від віку показники МЩКТ зменшувались, а саме у вікових групах до 45 років, 45–60 років і старше 60 років становили відповідно

доводять, що більш глибоким порушенням функції печінки при цирозі відповідають і більш значні зміни МЩКТ, при хронічному гепатиті — остеопенії I ступеня, при цирозі печінки — остеопенії III ступеня.

У хворих на цироз печінки спостерігається суттєва втрата маси тіла. За останній рік у обстежених хворих вона становила у середньому  $(15,8 \pm 1,3)$  %. Цей фактор теж негативно впливає на стан МЩКТ [3].

При вираженому порушенні функції печінки спостерігаються значні зміни в ліпідному обміні, продукції жовчі, внаслідок чого зменшується абсорбція кальцію, фосфору, вітаміну D в шлунково-кишковому тракті [4]. Результатом цього процесу може бути порушення структури кісткової тканини.

#### Висновки

За даними двофотонної рентгенівської денситометрії при хронічних захворюваннях печінки ви-

явлені виражені порушення МЦКТ. Зміни МЦКТ поглиблюються з віком хворих і тривалістю захворювання.

При хронічній печінковій патології алкогольного і вірусно-алкогольного генезу відмічаються більш виражені зміни МЦКТ, ніж при патології вірусного генезу.

Зміни МЦКТ при хронічних гепатитах відповідають остеопенії I ступеня, при цирозі печінки — остеопенії III ступеня.

#### Список літератури

1. Гураль А.Л. Гепатит С: проблемы эпидемиологии. Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. К., 2001: 21.
2. Mussolino M.E., Looker A.C., Madans J.M. Risk factors for hip fracture in white men: the NHANES epidemiologic follow-up study. *J. Bone Miner. Res.* 1998; 13: 918–924.
3. Сміян С.І., Масик О.М. Сучасна діагностика мінеральної щільності кісткової тканини з використанням методу двофотонної рентгенівської денситометрії та лікарська тактика у хворих на ревматичні захворювання суглобів (методичні рекомендації). Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. 24 с.
4. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. М.: Издатель Мокеев, 2000: 58–60.

#### СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПЕЧЕНИ

*О.Е. Самогальская*

Методом двофотонной рентгеновской денситометрии при хронических заболеваниях печени выявлены выраженные нарушения минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Изменения МПКТ усугубляются с возрастом больных и продолжительностью заболевания. При хронической печеночной патологии алкогольного и вирусно-алкогольного генеза отмечаются более выраженные изменения МПКТ, чем при вирусной. Изменения МПКТ при хронических гепатитах соответствуют остеопении I степени, при циррозе печени — остеопении III степени.

**Ключевые слова:** минеральная плотность, костная ткань, хронические заболевания печени.

#### CONDITION BONE TISSUE IN PATIENTS WITH LIVER DISEASES

*О.Е. Samogalska*

The marked violations of bone tissue mineral density at chronic liver diseases have been revealed using the method of two-photon X-ray densitometry/ Density changes are aggravated along the age and disease duration. At chronic liver pathology of alcoholic and viral-alcoholic genesis have been revealed more marked density changes than at viral one. The changes of bone tissue mineral density at chronic hepatitis correspond to osteopenia I degree, at liver cirrhosis — to osteopenia of III degree.

**Key words:** mineral density, bone tissue, chronic liver disease.

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭГЛОНИЛА ПРИ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВЕ

*А.Г. Опарин, А.А. Опарин*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Установлено, что применение эглонила у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки способствует улучшению показателей защитного слизистого барьера, что проявляется в повышении уровня гастральных муцинов. Одновременно происходит снижение показателей продуктов перекисного окисления липидов и повышение показателей антиоксидантной защиты: сульфгидрильных групп и восстановленного глутатиона. Полученные данные свидетельствуют о роли центральных механизмов в ульцерогенезе и необходимости их коррекции.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, эглонил, перекисное окисление липидов, антиоксидантная активность.

Проблема язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) продолжает на сегодня оставаться одной из ведущих в клинике внутренних болезней [1]. Во многом это связано с тем, что после открытия *Helicobacter pylori* (HP) другие ульцерогенные факторы были фактически «забыты» и им перестали придавать сколько-нибудь значимое место в патогенезе язвенной болезни [2, 3]. К таким факторам относится в первую очередь нервный, изучение которого всегда было одним из при-

оритетных в отечественной гастроэнтерологии, а затем без веских причин он был «забыт» [4, 5]. Между тем, в повседневной врачебной практике мы постоянно являемся свидетелями влияния стресса на ульцерогенез с последующим вовлечением сосудистого фактора [6].

В связи с этим целью настоящей работы было изучение влияния эглонила как одного из средств центральной регуляции на состояние защитного слизистого барьера гастродуоденальной зоны, со-



стояние систем перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ), а также клиническое течение дуоденальной язвы.

**Материал и методы.** Обследованы две группы больных ЯБДК без сопутствующей патологии. В 1-ю группу вошло 47 больных (35 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 17 до 35 лет. Болевой синдром был ведущим в клинике у 33 чел., у 14 — диспепсический. Кислотность желудочного сока была повышена у 36 больных, у 9 — находилась в пределах нормы, у 2 — понижена. Диаметр язвенного дефекта, по данным фиброгастроуденоскопии (ФГДС), в среднем составлял 0,8 см. Данная группа больных помимо традиционной противоязвенной терапии получала эглонию в дозе 200 мг два раза в день. Во 2-ю группу вошло 44 больных (31 мужчина и 13 женщин) в возрасте от 18 до 34 лет. Болевой синдром был ведущим в клинике у 32 чел., у 12 — диспепсический. Кислотность желудочного содержимого была повышенной у 30 чел., у 11 — оставалась в пределах нормы, у 3 — была понижена. Диаметр язвенного дефекта, по данным ФГДС, в среднем составлял 0,7 см. Больные этой группы получали только традиционную противоязвенную терапию.

О состоянии защитного слизистого барьера судили по содержанию кислых и нейтральных мукополисахаридов; о состоянии процессов ПОЛ — по содержанию ТБК-активных продуктов в сыворотке крови, согласно методу Л.И. Андреевой (1988) с использованием тест-набора для определения перекиси липидов НПО «РЕАКОМ-ПЛЕКС» (Россия). Состояние антиоксидантной защиты (АОЗ) оценивали по уровню SH-групп и восстановленного глутатиона в сыворотке крови. Определение SH-групп проводили в сыворотке крови калориметрическим методом с помощью ДТНБ (5,5 дитиобиснитробензойной кислоты) по методу И.В. Веревкиной (1977). Восстановленный глутатион в сыворотке крови определяли также калориметрическим методом, описанным N.W. Tietz, W.B. Sannders (1998).

**Результаты.** Было установлено, что показатели состояния защитного слизистого барьера у исследуемых больных обеих групп изменялись следующим образом. У 54,6 % больных кислые и нейтральные мукополисахариды были снижены до

(+), у 35 % — до (++)). После лечения уровень гастральных муцинов в 1-й группе поднялся до нормы у 94 % больных, в то время как во 2-й группе — лишь у 57 %. Показатели процессов ПОЛ и АОЗ в обеих группах до и после лечения представлены в таблице.

Показатели ПОЛ и АОЗ в группах больных ЯБДК, мкмоль/м

Группа больных	SH-группа	GSH	ТБК-продукты
<b>1-я</b>			
до лечения	794	285	14,2
после лечения	1385	1008	5,9
<b>2-я</b>			
до лечения	803	293	13,9
после лечения	1140	784	8,4

Таким образом, у больных 1-й группы показатели состояния защитного слизистого барьера были достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у больных 2-й группы. У первых было достоверно более выражено снижение уровня ТБК-продуктов. Показатели АОЗ хотя и недостоверно, но были выше у больных 1-й группы. Одновременно с этим у больных, получавших эглонию, отмечалось более быстрое купирование болевого синдрома (в среднем на 2,4 дня) и диспепсического (в среднем на 3,2 дня) по сравнению со 2-й группой пациентов. Купирование же астеновегетативных нарушений у больных, получавших эглонию, приходило на 4,3 дня быстрее, чем у больных, получавших только традиционную терапию. Заживление язвенного дефекта у лиц 1-й группы происходило в основном путем полной или частичной эпителизации, тогда как у больных 2-й группы — в основном путем образования рубца.

#### Выводы

Добавление эглонины в традиционную схему противоязвенной терапии способствует более быстрому и качественно лучшему заживлению язвенного дефекта.

Назначение эглонины способствует более быстрой нормализации показателей ПОЛ и АОЗ, а также более быстрому купированию болевого и диспепсического синдромов.

#### Список литературы

1. Филиппов Ю.А., Галенко З.Н. Распространенность и структура заболеваний органов пищеварения в Украине. Другий Український тиждень гастроентерологів: Тези доп.; Укр. НДІГ. Дніпропетровськ, 1997: 4–5.
2. Ивашкин В.Т., Мегро Ф., Лапина Т.Л. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. М.: Трианда-Х, 1999. 258 с.
3. Рысс Е.С. Современная тактика антихеликобактерной терапии язвенной болезни. *Клин. мед.* 1998; 10: 7–11.
4. Крылов А.А. К дискуссии о роли *Helicobacter pylori* в патогенезе язвенной болезни. *Клин. мед.* 1998; 11: 68–70.
5. Циммерман Я.С., Зиннатуллин М.Р. Концепция взаимоотношений организма человека и *Helicobacter pylori*. *Клин. мед.* 1999; 2: 52–56.
6. Погромов А.П., Лашкевич А.В. Гипоксический фактор и его значение в формировании гастродуоденальных заболеваний. *Клин. мед.* 1996; 1: 3–5.

#### ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЕГЛОНІЛУ ПРИ ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБІ

А.Г. Опарін, О.А. Опарін

Встановлено, що застосування еглонилу у хворих на виразкову хворобу сприяє поліпшенню показників захистного слизового бар'єра, які проявляються у підвищенні рівня гастральних муцинів. Одночасно відбувається зниження показників продуктів перекисного окиснення ліпідів і підвищення показників антиоксидантного захисту: сульфгідрильних груп і відновленого глутатіону. Отримані дані свідчать про роль центральних механізмів в ульцерогенезі та необхідності їх корекції.

**Ключові слова:** виразкова хвороба, *Helicobacter pylori*, еглоніліл, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна активність.

**PATHOGENETICAL SUBSTANTIATION OF APPLICATION OF EGLONIL AT DUODENAL ULCER****A.G. Oparin, A.A. Oparin**

It is established that an application of eglonil at the patients sick in duodenal ulcer promotes improvement of parameters of a protective mucous barrier, show in increase of a level of gastral mucin. Simultaneously to it there is a reduction of parameter of product of lipid peroxidation and increase of parameter of antioxidant protection: sulphhydryl group and resored glutation. The received data testify to a role of the central mechanisms in ulcerogenesis and a necessity to correct them.

**Key words:** duodenal ulcer, *Helicobacter pylori*, eglonil, lipid peroxidation, antioxidant activity.

**ЛЕКТИНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
СЛИЗИСТЫХ КЛЕТОК БРОНХИАЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ  
ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ,  
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ****Е.Н. Килимник***Институт экологической патологии человека, г. Киев*

С целью выявления моносахаридных остатков гликоконъюгат в слизистых glanduloцитах бронхов участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, больных хроническим бронхитом, использовали прямой метод обработки бронхобиоптатов лектинами *Triticum vulgare* и *Helix pomatia*, конъюгированными с пероксидазой хрена. Наблюдала WGA-положительные включения и слабое связывание этого лектина в цитоплазме наряду с реактивностью НРА в секреторных гранулах исследованных структур. Выявленные изменения углеводного состава гликоконъюгат отображают прогностически значимые нарушения процессов их секреции.

**Ключевые слова:** лектиновая гистохимия, бронхиальные железы, ионизирующее излучение, хронический бронхит.

Секреторные клетки слизистых желез бронхов продуцируют большую долю гелъформирующих муцинов слизистого слоя [1]. Изменение их состава, по данным литературы, служит одним из структурных эквивалентов клинического патоморфоза хронического бронхита, наблюдаемого у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, однако характер этих изменений остается невыясненным [2]. В связи с этим цель настоящего исследования состояла в определении содержания некоторых углеводных детерминант гликоконъюгат слизистых glanduloцитов бронхов у пациентов-ликвидаторов.

**Материал и методы исследований.** Биопсийный материал для лектиногистохимического анализа получен при проведении фибробронхоскопии в 1994–1998 гг. у страдающих хроническим бронхитом лиц, которые принимали участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (ЛПА), и пациентов контрольной нозологической группы (КНГ), не подвергавшихся радиационному воздействию. Уровни дозовых нагрузок, полученных ликвидаторами, позволяют отнести их к так назыв. «малым дозам» облучения низкой интенсивности. Пациенты обеих групп заболели хроническим бронхитом после 1986 г.

Биоптаты из субсегментарных и сегментарных бронхов ЛПА (n=21) и КНГ (n=4) фиксировали в 10%-ном нейтральном забуференном формалине (рН 7,4), помещали в парафин и получали срезы толщиной (5,0±1,0) мкм.

Использовали лектины, конъюгированные с пероксидазой хрена (НПК «Лектинотест», Львов): WGA (лектин зародышей пшеницы), который специфически связывается с β-N-ацетилглюкозамин (β-GlcNAc), и НРА (лектин виноградной улитки), который имеет сродство к α-N-ацетилгалактозамину (α-GalNAc) в терминальном положении. Инкубацию срезов в растворах лектинов в рабочей

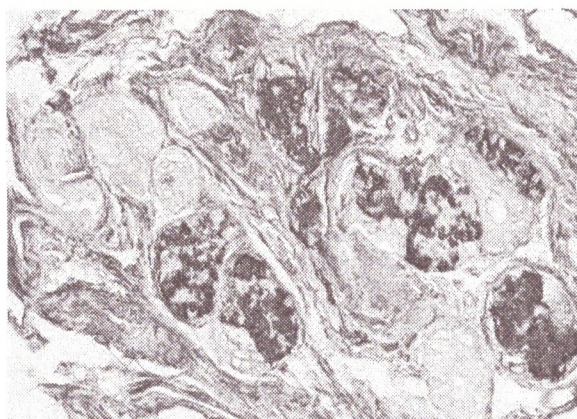
концентрации 1:50 проводили по методу [3]. Места связывания лектинов выявляли при помощи системы диаминобензидин–H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

**Результаты.** При выявлении рецепторов лектинов WGA и НРА реактивность слизистых glanduloцитов бронхов пациентов обеих групп варьировала в широких пределах. Вместе с тем обнаружен ряд особенностей связывания лектинов в материале ЛПА по сравнению с материалом КНГ. Так, у ЛПА колебания интенсивности диффузного связывания WGA в цитоплазме различных слизистых клеток были более выражены, чем в контроле, причем преобладала слабая экспрессия рецепторов этого лектина. Кроме того, в группе ЛПА цитоплазма некоторых WGA-положительных слизистых клеток содержала единичные включения.

В обеих группах связывание рецепторов лектина НРА обнаруживалось, главным образом, в компартментах, топографически соответствующих зоне комплекса Гольджи. В то же время в группе ликвидаторов в 10 наблюдениях из 21 НРА-реакцию различной интенсивности выявляли в секреторных гранулах исследуемых структур. Гранулы слизи располагались либо по всей площади цитоплазмы, либо концентрировались у апикальной мембраны glanduloцита. В последнем случае они часто сливались в агрегаты с неоднородным по оптической плотности содержимым. В клетках с НРА-положительными гранулами реакция наблюдалась также на люминальной поверхности. Гетерогенный по плотности материал, часто в виде «тяжей», выявляли в просветах ацинусов и междольковых протоках. В целом связывание лектина НРА в железах слизистой оболочки бронхов ликвидаторов было мозаичным (рисунок).

**Обсуждение.** Известно, что муцины по своей природе являются гликопротеинами, в которых присоединение углеводной части к определенным

аминокислотам полипептида осуществляется N-ацетилгалактозином через O-гликозидную связь. Лектин HPA взаимодействует с терминальными остатками GalNAc таких гликопротеинов, и в норме продукты этой реакции, по данным электронной микроскопии, определяются только в цис-Гольджи цистернах [4]. Это связано с тем, что GalNAc обычно является предшественником для дальнейшего гликозилирования (элонгации) олигосахаридных цепей O-гликанов муцинового типа. Окончательными продуктами секреции слизистых glanduloцитов бронхов являются кислые муцины (в основном сиаломуцины) и нейтральные гликопротеины, к терминальным остаткам которых HPA сродства не имеет [4]. Таким образом, специфическое HPA-связывание, наблюдаемое в секреторных гранулах или их агрегатах, свидетельствует о нарушении (незавершенности) процессов синтеза углеводсодержащих биополимеров в слизистых клетках железистого эпителия бронхов ЛПА.



Экспрессия рецепторов лектина HPA в железистом эпителии бронхов ликвидатора К., х 400

Согласно современным представлениям не полностью гликозилированные муцины (с Gal/GalNAc-остатками) распознаются макрофагами, несущими на своей поверхности Gal/GalNAc-специфические лектины [3, 5]. Однако морфологическая картина при хроническом бронхите у ликвидаторов характеризуется слабой воспалительно-клеточной инфильтрацией, а моноциты и макрофаги встречаются крайне редко [6]. Очевидно, в этих условиях происходит накопление незрелых продук-

тов в составе секрета, приводящее в конечном итоге к изменению его физико-химических свойств. Это влечет за собой задержку его выброса не только из клеток, но и через выводящие пути. На это указывает наличие оптически плотного материала в просветах внутри- и междольковых протоков, а также редукция рецепторов лектина WGA в цитоплазме.

В настоящее время считают, что WGA-реактивность цитоплазмы обусловлена присутствием O-GlcNAc-гликозилированных белков, которые являются дополнительной регуляторной модификацией белков цитоплазмы, аналогично фосфорилированным белкам, и принимают участие в процессах транспорта [5]. Следовательно, преимущественно слабое сродство цитоплазмы к WGA в слизистых клетках бронхиальных желез ликвидаторов может свидетельствовать о нарушении одного из механизмов поддержания их гомеостаза.

Изменение способности клеток связывать лектины, в том числе WGA и HPA, является одним из наиболее ранних и объективных признаков патологии, в том числе опухолевой [3, 7, 8]. Так, WGA-положительные включения, подобные выявленным в настоящем исследовании, наблюдали в опухолевых клетках карцином желудка [7], а усиленную экспрессию рецепторов HPA рассматривают в качестве биомаркера развития ряда аденокарцином [8]. Таким образом, особенности WGA- и HPA-реактивности слизистых glanduloцитов бронхов ликвидаторов свидетельствуют о риске развития у них новообразований дыхательных путей. Это становится все более актуальным сейчас, через 15 лет после аварии на ЧАЭС, когда проблема отдаленных эффектов «малых доз» приобретает особенно острое звучание.

### Выводы

Обнаруженные отличия экспрессии рецепторов лектинов WGA и HPA в слизистой оболочке бронхов ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии, больных хроническим бронхитом, по сравнению с нозологическим контролем рассматриваются как признак незрелости секрета и свидетельствуют об истощении альтернативного механизма регуляции транспортной функции цитозоля. Полученные результаты могут служить дополнительным критерием оценки влияния «малых доз» ионизирующего излучения на органы дыхания, в том числе в прогностическом аспекте.

### Список литературы

1. Shimura S. Signal transduction of mucus secretion by bronchial gland cells. *Cell Signal* 2000; 12, 5: 271–277.
2. Килимник Е.Н., Полякова В.А., Бубело А.А. Значение гистохимического исследования сиаломуцинов бронхиальных желез для оптимизации диагностической и лечебной тактики в отношении ликвидаторов последствий чернобыльской аварии: 36. науч. праць КМАПО; Вип.10. Книга 3. К., 2001: 506–510.
3. Луцк А.Д., Детюк Е.С., Луцк М.Д. Лектины в гистохимии. Львов, 1989. 142 с.
4. Castells M.T., Ballesta J., Madrid J.F. et al. Ultrastructural localisation of glycoconjugates in human bronchial glands: the subcellular organisation of N- and O-linked oligosaccharide chains. *J. Histochem. Cytochem.* 1992; 40, 2: 265–274.
5. Van den Steen P., Rudd P.M., Dwek R.A. et al. Concepts and principles of O-linked glycosylation. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* 1998; 33, 3: 151–208.
6. Терещенко В.П., Сегида Т.П., Сушко В.А. и др. Морфогенез патологических процессов в слизистой оболочке бронхов лиц, подвергшихся радиационному воздействию. Очерки экологической патологии; Под ред. В.П.Терещенко. К., 1999: 170–183.
7. Згурский А., Кулаковская Т., Бутаев А. Определение рецепторов к лектину завязи пшеницы (WGA) в опухоли больных карциномой желудка: Тези IV Респ. наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми експериментальної та клінічної онкології». К., 2001: 6.
8. Brooks S.A. The involvement of Helix pomatia lectin (HPA) binding N-acetylgalactosamine glycans in cancer progression. *Histol. Histopathol.* 2000; 15, 1: 143–158.

### ЛЕКТИНОГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СЛИЗОВИХ КЛІТИН БРОНХІАЛЬНИХ ЗАЛОЗ У ЛІКВІДАТОРІВ НАСЛІДКІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ АВАРІЇ, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БРОНХІТ

О.М. Килимник

З метою виявлення моносахаридних залишків глікокон'югат у слизових glanduloцитах бронхів учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, хворих на хронічний бронхіт, використовували прямий метод обробки бронхобіоптатів лектинами *Triticum vulgare* і *Helix pomatia*, кон'югованими з пероксидазою хрому. Спостерігали WGA-позитивні включення і слабе зв'язування цього лектину в цитоплазмі разом з реактивністю HPA у секреторних гранулах досліджуваних структур. Виявлені зміни вуглеводного складу глікокон'югат відображають прогностично значущі порушення процесів їх секреції.

**Ключові слова:** лектинова гістохімія, бронхіальні залози, іонізуюче випромінювання, хронічний бронхіт.

### LECTIN HISTOCHEMICAL STUDY OF BRONCHIAL GLANDS MUCOUS CELLS OF CHORNOBYL ACCIDENT CONSEQUENCES LIQUIDATORS WITH CHRONIC BRONCHITIS

E.N. Kylymnyk

With the purpose to reveal monosaccharides residues in bronchial mucous glandular cells glycoconjugates in the participants of the Chernobyl accident clean-up with chronic bronchitis the direct technique of bronchiobiotates treatment by peroxidase-conjugated lectins *Triticum vulgare* and *Helix pomatia* was used. The WGA-positive inclusions and weak binding of this lectin in the cytoplasm together with the HPA reactivity in the secretory granules of investigated structures were observed. The expressed changes of glycoconjugates carbohydrates content reflect the prognostic meaningful processes violations of their secretion.

**Key words:** lectin histochemistry, bronchial glands, ionizing radiation, chronic bronchitis.

## ОСОБЛИВОСТІ ПИЛОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНІВ У РОБІТНИКІВ МАШИНОБУДУВАННЯ

О.П. Нагорна

ДП «Харківський НДІ гігієни праці та профзахворювань»

Вивчені особливості пилових захворювань легенів (силікозу, пневмоконіозу, хронічного бронхіту, силікотуберкульозу) у робітників-ливарників та інших робітників машинобудівних заводів, названих «неливарниками». Встановлено, що основна кількість пилових захворювань легенів у машинобудуванні розвивається серед ливарників. Високі концентрації пилу на робочих місцях і високий ступінь його дисперсності, високий вміст діоксиду кремнію, вплив високої температури виробничого середовища, наявність у повітрі робочої зони ряду хімічних речовин, а також додатковий вплив інших шкідливих факторів призводять до розвитку у робітників цього контингенту найбільш агресивної форми пневмоконіозу-силікозу та до статистично значущого скорочення строків її розвитку (у середньому на 2–3 роки, а інколи до 6–8 років). Вказані особливості повинні враховуватися в клініці при оцінці прогнозу, при експертизі працездатності, диспансеризації та розробці методів вторинної профілактики пилових захворювань легенів у робітників цього контингенту.

**Ключові слова:** силікоз, пневмоконіоз, хронічний бронхіт, силікотуберкульоз, професійна захворюваність, машинобудування.

Машинобудування — це одна з найбільших і найважливіша галузь промислового виробництва країни, вона значною мірою визначає економічну та оборонну могутність держави. Незважаючи на занепад галузі в останні роки, вона продовжує залишатися одним з потужних джерел професійних захворювань, частота їх знаходиться на 2–3-му місці (після вугільної промисловості та чорної металургії) по країні. Найбільший відсоток (65–70) професійних захворювань у машинобудуванні розвивається в ливарних цехах. Найчастішими з них є пилові захворювання легенів.

Проаналізовано 742 історії хвороби пиловими професійними захворюваннями легенів з банку історій Харківського НДІ гігієни праці та профзахворювань, який є науково-методичним центром по гігієні праці та професійній патології Сходу та Півдня України і куратором з цього питання по Харківській, Сумській, Полтавській, Миколаївській, Одеській, Херсонській, Рівненській областям та Кримській АР. Тому у виборку ввійшла професійна захворюваність за останні 10 років по машинобудівних підприємствах цього регіону.

Було встановлено, що основна кількість (63,6 %) пилових захворювань легенів розвивалась

серед ливарників і тільки 36,4 % — серед робітників інших професій машинобудування, названих в цій роботі неливарниками. Серед ливарників частіше інших реєструвався силікоз (40 %), рідше — хронічний бронхіт (27,5 %), ще рідше — силікотуберкульоз (24,8 %) та інші пневмоконіози (8,3 %). Серед неливарників майже в половині випадків (48,5 %) діагностувався хронічний бронхіт, на 2-му місці — пневмоконіози (39,3 %), на 3-му — силікоз (7,8 %) і на 4-му — силікотуберкульоз (4,4 %). Характерним ускладненням силікозу у ливарників був силікотуберкульоз.

Структура та особливості пилових захворювань легенів у ливарників обумовлені значною мірою характером пилового аерозолу цього виробництва. Вказане стосується, насамперед, високих рівнів вмісту пилу в повітрі робочої зони — навіть середньозмінні концентрації для більшості професій коливаються в межах 10–23 мг/м<sup>3</sup>, а окремі показники нерідко досягають десятків мг/м<sup>3</sup>. Пил ливарних цехів має високий ступінь дисперсності, а цей показник впливає на термін перебування зваженої в повітрі пилової частинки і, таким чином, на стійкість всієї системи аерозолу, на інтенсивність попадання пилових частинок у дихальні шляхи та

ТОПІВ

в учасників  
робки брон-  
ігали WGA-  
екреторних  
огностично

і бронхіт.

IDENT

gates in the  
tates treat-  
lusions and  
nvestigated  
prognostic

іту,  
ва-  
но-  
кий  
чол-  
лив  
ре-  
тку  
я в  
дів  
во-

обітників  
іних в цій  
з частіше  
е — хро-  
туберку-  
). Серед  
(48,5 %) у  
місці —  
(7,8 %) і  
актерним  
силікату-

захворю-  
чною мі-  
о вироб-  
високих  
— навіть  
сті про-  
і окремі  
/м<sup>3</sup>. Пил  
рності,  
іння зва-  
ином, на  
сивність  
ляхи та

затримку їх, на фізико-хімічну та біологічну активність пилу. Повітря робочої зони ливарних цехів (як і всіх «гарячих» цехів) дуже швидко переміщується і змішується. Тому на більшості робочих місць значна частина пилового аерозолю складається з частинок 1–5 мкм, які мають саму високу фіброгенну активність. Крім того, цей аерозоль вміщує високий відсоток вільного діоксиду кремнію, який також значною мірою зумовлює фіброгенність пилу — якраз з цим показником пов'язана гігієнічна градація гранично допустимої концентрації (ГДК) мінерального пилу на три основні групи: на пил ГДК якого встановлена на рівні 1 мг/м<sup>3</sup> (при вмісті вільного двооксиду кремнію більше 70%), на рівні 2 мг/м<sup>3</sup> (при вмісті його в межах 10–70%) і на рівні 4 мг/м<sup>3</sup> (при вмісті його в межах 2–10%).

Основні технологічні операції в цьому виробництві пов'язані зі застосуванням високої (до 1500 °C) температури, впливу якої піддається і пиловий аерозоль цеху. А відомо, що під впливом температури змінюються кристалічні ґрати двооксиду кремнію — він стає більш агресивним у зв'язку з утворенням таких форм його, як тридиміт і кристобаліт.

Відомо також, що в повітрі робочої зони ливарних цехів присутні шкідливі хімічні речовини, перед усім, такі як оксид вуглецю, оксиди азоту, акролеїн, формальдегід, фенол, метанол, ацетон, фурфурол, бензол, сірчаний ангідрид, ціаністий водень, уротропін, фуриловий, оксидбензиловий та етиловий спирт, а при плавці кольорових металів і легованих сталей — також аерозолі свинцю, алюмінію, марганцю, цинку, ванадію, хрому, нікелю. Навіть якщо технологія не потребує використання цих металів, окремі з них (свинець, нікель, мідь, цинк, магній, хром) можуть бути присутні в повітрі в мікрорізкохостях через наявність їх в природних грунтах, пісках, глинах (за результатами рентгеноструктурного аналізу і атомно-абсорбційної спектроскопії). Деякі з цих хімічних речовин можуть осідати на поверхні кристалічних ґрат діоксиду кремнію [1] та суттєво впливати на біологічну активність пилу ливарних цехів.

Важливо також вказати, що в повітрі робочої зони цього виробництва знаходяться канцерогенні речовини, перед усім 3–4-бензпирен, причому на багатьох робочих місцях його кількість коливається в межах 0,02–0,06 мкг/м<sup>3</sup>, а в деяких випадках перевищує гранично допустиму концентрацію (0,15 мкг/м<sup>3</sup>). У зв'язку з цим згідно зі «Справочником Международного агентства по изучению рака» [2] ливарне виробництво вважається канцерогенним через утворення поліциклічних ароматичних сполук при термічному розпаді органічних інгредієнтів, які додаються в піско-земельні суміші. Крім того, при деяких технологіях кольорового лиття, як уже вказувалось, у повітрі присутні (і нерідко з перевищенням ГДК) хром і нікель, які також відносяться до канцерогенів.

Аналіз смертності у США, Великобританії та інших країнах дозволив виявити підвищені показники смертності від раку легенів у ливарників. Ризик захворювання раком легенів у них підвищений (у порівнянні з населенням у цілому) в 1,5–2,5 раза.

При розгляді цього питання треба також враховувати, що в ливарному виробництві одночасно з дією пилового фактора на організм робітника впливають шум, вібрація, висока температура, інфрачервоне випромінювання, електромагнітні

поля, важка фізична праця. Тому нерідко паралельно з розвитком пилового захворювання легенів у хворого можуть розвиватись інші професійні захворювання, наприклад, вібраційна хвороба чи кохлеарний неврит, а то й обидва ці захворювання. Мова іде про розвиток так званого «міксту» — двох чи навіть трьох захворювань одночасно, і інколи буває важко визначити, яке з цих захворювань повинно вважатися провідним. Звичайно, що одночасний розвиток таких важких захворювань супроводжується взаємним впливом.

Все наведене вище тою чи іншою мірою моделює, ускладнює розвиток пилових захворювань легенів, що проявляється, зокрема, зниженням строків їх розвитку. Так, згідно з нашими дослідженнями, якщо середній термін розвитку всіх пилових захворювань легенів у ливарників складає (22,35±0,064) рока, то у неливарників — (24,19±0,072) рока (t=19,1, p<0,001). Така ж тенденція спостерігалась і при порівнянні окремих видів захворювань — середній строк розвитку пневмоконіозу у ливарників складав 22,79 рока, у неливарників — 24,8 рока, силікозу — відповідно 24,5 та 27,24 рока, силікотуберкульозу — 21,44 та 24,83 рока, всіх пневмоконіозів (власне пневмоконіозу, силікозу та силікотуберкульозу) — 23,29 та 25,17 рока, хронічного бронхіту — 19,91 та 23,15 рока. У всіх випадках різниця була статистично значущою. Різниця між показниками для деяких окремих професій, які різнилися за інтенсивністю шкідливого впливу пилу, була виражена ще більше.

Серед усіх проаналізованих захворювань найкоротший термін розвитку мав хронічний бронхіт (таблиця) — по всій виборці він складав 21,54 рока, а для всіх пневмоконіозів був на 2,3 рока менше, тобто 23,84 рока (p<0,001). Окремо для силікозу він був довшим на 3,26 рока [(24,8±0,06) рока, t=28, p<0,001], для власне пневмоконіозу — на 2,72 рока [(24,26±0,007) рока, t=22,3, p<0,001], для силікотуберкульозу — на 0,22 рока [(21,76±0,09) рока, t=1,64, p>0,05]. Найбільша різниця між строками розвитку хронічного бронхіту та пневмоконіозів була виявлена у тоннельників, де вона досягала 11,37 рока. Мабуть, це зумовлено нижчою бронхітогенністю пилу дільниць, де працюють тоннельники, у зв'язку з попаданням у дихальні шляхи старого, «лежалого» пилу [3, 4] та меншим вмістом в ньому двооксиду кремнію.

Строки розвитку хронічного пилового бронхіту в порівнянні зі строком розвитку пневмоконіозів у робітників машинобудування, в роках

Пилові захворювання легенів	Обрубники	Тонельники	Усі
Хронічний бронхіт	14,89	15,90	21,54
Усі пневмоконіози	21,03	27,27	23,84
Силікоз	22,43	27,25	24,80
Пневмоконіоз	22,00	27,75	24,26
Силікотуберкульоз	18,92	27,00	21,76

З неливарників було обрано дві групи: група електрогазозварників (крім них сюди входили електрозварники, газозварники та газорізальники) та група так званих інших професій машинобудування (це, в основному, робітники механічних цехів, що ведуть холодну обробку металевих заготовок). У порівнянні з ливарниками у електрозварників строк

розвитку власне пневмоконіозу був довшим (тобто небезпечність умов праці можна вважати меншою) на 1,62 рока [(24,41±0,68) та (22,79±0,36) рока,  $t=2,11$ ,  $p<0,05$ ]. У робітників цієї професії довшими були також строки розвитку всіх пневмоконіозів, хронічного бронхіту та всіх пилових захворювань.

У групі робітників механічних цехів строки розвитку пилових захворювань легенів були довшими як в порівнянні з ливарниками, так і з газоелектрозварниками. Так, різниця між показниками для ливарників і робітників механічних цехів складала для пневмоконіозу 5,71 рока, для силікозу 3,38 рока, силікотуберкульозу 3,39 рока, всіх пневмоконіозів 3,81 рока, хронічного бронхіту 2,07 рока, всіх пилових захворювань 2,01 рока (скрізь  $p<0,001$ ). Аналогічна різниця виявлялась також при порівнянні показників у робітників механічних цехів з показниками для електрогазозварників, але вона була менш вираженою.

Одержані результати показали, що збільшення небезпечності виробничих умов, у якій важливу роль відіграє як рівень запиленості на робочому місці, так і біологічна шкідливість самого пилу, в значно більшій мірі відбивається на терміні розвитку хронічного бронхіту (на який може впливати не лише сам пил як виробничий фактор, але й додатково виникаючі в процесі розвитку хвороби запальні процеси та куріння) і в меншій мірі — на терміні розвитку пневмоконіозів, перебіг яких більш повільний, торпідний і зумовлений, перед усім, накопиченням маси пилу в легенях. З цієї точки зору

найбільш чутливим контингентом у нашому дослідженні виявилась група ливарників, потім група електрогазозварників і тільки потім група робітників механічних цехів, на яких впливає пил, найменш біологічно агресивний.

#### ВИСНОВКИ

Основна кількість пилових захворювань легенів у машинобудуванні розвивається серед ливарників, і значно менша — серед неливарників. Серед ливарників частіше реєструється найбільш важка та небезпечна форма пневмоконіозу — силікоз зі схильністю до подальшого розвитку силікотуберкульозу. Через високі концентрації пилу на робочих місцях, високий ступінь дисперсності, високий вміст діоксиду кремнію, вплив високої температури виробничого середовища, ряд шкідливих хімічних речовин, що осідають на поверхні кристалічних ґрат діоксиду кремнію, одночасну дію інших шкідливих факторів пиловий аерозоль ливарного виробництва стає біологічно найбільш агресивним. Це призводить до статистично значущого скорочення строків розвитку пилових захворювань легенів у ливарників (силікозу, власне пневмоконіозу, силікотуберкульозу та хронічного бронхіту) у середньому на 2–3, а в деяких випадках на 6–8 років у порівнянні з неливарниками. Тому ці особливості повинні враховуватися в клініці при оцінці прогнозу, при експертизі працездатності, диспансеризації та розробці методів вторинної профілактики пилових захворювань легенів у робітників цього контингенту.

#### Список літератури

1. Руководство по профессиональным болезням. Т. 2. Под ред. Н.Ф. Измерова. М.: Медицина, 1983: 3–8.
2. Канцерогенные вещества: Справочник Международного агентства по изучению рака. Пер. с англ. М.: Медицина, 1987: 308–309.
3. Белецкий В.С. Гигиеническая характеристика пылевого фактора на поверхностных объектах шахт Криворожского железорудного бассейна: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Днепропетровск, 1967. 22 с.
4. Гагауз Ф.Г., Дребница А.В., Переверзев В.В. Исследование факторов «старения» кварцевых частиц в природных условиях и разработка способа снижения степени вредности рудничной пыли. Борьба с силикозом. Сб. статей; Т. 9. М.: Наука, 1974: 154–161.

#### ОСОБЕННОСТИ ПЫЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ У РАБОЧИХ МАШИНОСТРОИТЕЛЬНОЙ ОТРАСЛИ

О.П. Нагорная

Изучены особенности пылевых заболеваний легких (силикоза, пневмоконіоза, хронического бронхита, силікотуберкулеза) у рабочих-литейщиков и других рабочих машиностроительных заводов, названных «нелитейщиками». Установлено, что основное количество пылевых заболеваний легких в машиностроительной отрасли развивается среди литейщиков. Высокие концентрации пыли на рабочих местах, высокая степень ее дисперсности, высокое содержание диоксида кремния, влияние высокой температуры производственной среды, наличие в воздухе рабочей зоны ряда химических веществ, а также дополнительное влияние других вредных факторов приводят к развитию у рабочих этого контингента наиболее агрессивной формы пневмоконіоза — силикоза и к статистически значимому сокращению сроков его развития (в среднем на 2–3 года, а иногда на 6–8 лет). Эти особенности должны учитываться в клинике при оценке прогноза, при экспертизе трудоспособности, диспансеризации и разработке методов вторичной профилактики пылевых заболеваний легких у работников этого контингента.

**Ключевые слова:** силикоз, пневмоконіоз, хронический бронхит, силікотуберкулез, профессиональная заболеваемость, машиностроение.

#### PECULIARITIES OF DUST AIRWAY DISEASES IN WORKERS OF MACHINE BUILDING INDUSTRY

E.P. Nagorna

Peculiarities of dust airway diseases (silicosis, pneumoconiosis, chronic bronchitis, silicotuberculosis) in workers-founders and other workers of machine building plants, called «no-founders». The fact that the main amount of dust airway diseases in machine building industry develops in founders was established. High concentrations of dust on the working places, its high dispersity, high content of doubleoxide of silicon, influence of high temperature of industrial environment, presence of some chemical substances in the air of working zone and supplementary influence of other harmful factors bring to development in this cohort of the most aggressive kind of pneumoconiosis — silicosis and to shortening of terms of disease development on 2–3 years (in middle) and sometimes on 6–8 years. This peculiarities have to be taken into account in clinic, when the prognosis, ability to work will be estimated, while dispensarysation out working out of the methods of secondary prophylaxis of dust airway diseases in this cohort.

**Key words:** silicosis, pneumoconiosis, chronic bronchitis, silicotuberculosis, occupational morbidity, machine building industry.

## СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ОРГАНИЗАЦИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ЗА ИНФЕКЦИЯМИ, КОНТРОЛИРУЕМЫМИ СРЕДСТВАМИ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ

Т.А. Чумаченко

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изложены теоретические обобщения современных взглядов с позиций системологии и теории управления на организацию и проведение иммунологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за инфекциями с контролируемыми средствами иммунопрофилактики. Показаны перспективы и пути совершенствования эпидемиологического надзора за инфекциями, контролируемыми средствами иммунопрофилактики.

**Ключевые слова:** *иммунологический мониторинг; системный подход; инфекции, контролируемые иммунопрофилактикой; эпидемиологический надзор.*

В современных условиях не теряет актуальности проблема снижения инфекционной заболеваемости. Наиболее значительные успехи достигнуты в борьбе с инфекциями с аэрозольным механизмом передачи, при которых существуют эффективные меры воздействия на эпидемический процесс. Среди профилактических мероприятий, предупреждающих возникновение инфекционных заболеваний, центральное место занимает иммунопрофилактика. Правильность избранной стратегии — воздействие на восприимчивые организмы — подтверждается опытом борьбы с натуральной оспой, о ликвидации которой ВОЗ объявила в 1981 г., региональной ликвидацией кори на части американского континента, резким снижением заболеваемости полиомиелитом [1, 2]. Однако темпы снижения заболеваемости инфекциями дыхательных путей, против которых существуют вакцины, нельзя считать в полной мере удовлетворительными. По-прежнему регистрируются случаи кори, дифтерии, эпидемического паротита, коклюша и других управляемых заразных болезней, при этом наблюдается рост заболеваемости большинством названных инфекций [2, 3].

Системный подход в эпидемиологии позволил по-новому взглянуть на проблему снижения заболеваемости и ликвидации инфекций, контролируемых специфической профилактикой. Организация профилактической и противоэпидемической работы по принципу эпидемиологического надзора как системы показала высокую эффективность [4, 5].

Одним из важнейших элементов эпидемиологического надзора за инфекциями, контролируемыми вакцинопрофилактикой, является иммунологический мониторинг, проведение которого обеспечивается интеграцией теоретических, методических и организационных принципов современной эпидемиологии.

Теоретические основы иммунологического мониторинга опираются на современный уровень научных знаний о закономерностях формирования индивидуального и коллективного иммунитета в динамике как вакцинального (что предпочтительнее и безопаснее для индивида), так и инфекционного процесса. Современные взгляды на развитие эпидемического процесса в условиях массовой иммунопрофилактики, изучение роли различных эндогенных и (или) экзогенных факторов в формировании

вакцинального иммунного ответа, научное обоснование и рациональное использование оптимальных схем специфической иммунизации позволяют существенно влиять на эпидемический процесс.

Следует подчеркнуть, что мировой опыт здравоохранения убедительно продемонстрировал возможность и необходимость регуляции заболеваемости инфекциями с аэрозольным механизмом передачи достижением определенного уровня иммунной прослойки среди детского и взрослого населения [6]. Это означает, что для ограничения или полного прекращения циркуляции вирулентных возбудителей следует создать необходимый уровень коллективного иммунитета. При этом важно правильно понимать это понятие. Под коллективным иммунитетом подразумевается уровень прослойки иммунных лиц, то есть доля лиц, защищенных от конкретной инфекции, а также потенциальная готовность большинства членов данного коллектива оптимально и адекватно реагировать на любой новый эпидемиологически значимый патогенный агент, иными словами коллективный иммунитет определяет состояние иммунной системы данной популяции [5].

Методической основой иммунологического мониторинга является осуществление планового и экстренного иммунологического контроля единичными серологическими методами в рамках единой системы эпидемиологического надзора с использованием коммерческих эритроцитарных диагностикумов, тест-систем для иммуноферментного анализа и т. п. в соответствии с наставлениями к ним. Методиками также предусмотрена постановка контрольных опытов с использованием стандартных специфических сывороток [7].

Организационная основа иммунологического мониторинга базируется на существующей организационной структуре системы противоэпидемической защиты населения с иерархическим построением по вертикали и горизонтали и сложившихся функциональных направлений деятельности элементов этой системы [4, 5]. При этом управляющие воздействия должны включать установление целей, организацию действий по их достижению, обеспечение нижестоящих звеньев средствами для эффективного исполнения ими своих функций и контроль за их осуществлением. В настоящее время в Украине существует Центр и сеть опорных пунктов по

слежению за состоянием коллективного иммунитета населения страны к инфекциям, контролируемым средствами специфической профилактики. Эти учреждения осуществляют управленческую работу по иммунологическому мониторингу, в ходе которой выполняются эпидемиолого-диагностическая, организационная, методическая и контрольная функции. Другие учреждения противозидемической системы осуществляют непосредственно исполнительскую деятельность.

На основе результатов наблюдений, полученных в ходе иммунологического мониторинга, принимается управленческое решение и выбирается наилучшая стратегия, позволяющая максимально минимизировать риск развития эпидемического процесса. Это возможно при высокой квалификации и качестве работы специалистов звена управления, рациональном распределении и использовании материальных и кадровых сил и средств системы противозидемической защиты. Каждое назначенное мероприятие должно быть выполнено методически правильно и в соответствии с критериями качества.

Прогнозируемый конечный результат может быть получен только при правильном выборе мероприятий, необходимых в конкретной обстановке на данной территории в изучаемый отрезок времени.

В конечном итоге иммунологический мониторинг позволяет оценить иммунность различных контингентов населения к возбудителям инфекции, определить состояние специфического популяционного, коллективного и индивидуального иммунитета, достоверно судить о привитости разных возрастных групп населения, о широте распространения инфекции, о пораженности тех или иных возрастных и профессиональных групп, иммунологической эффективности используемых вакцин, длительности и напряженности иммунитета, а также о фактической защищенности населения и качестве прививочной работы [7].

Рассматривая иммунологический мониторинг как подсистему эпидемиологического надзора, следует иметь в виду, что только комплексные исследования, проводимые на клеточно-генетическом, организменном, экосистемном и социально-экономическом уровнях могут дать объективную картину состояния иммунной защищенности населения.

Клеточно-генетический уровень предусматривает анализ данных об использованных за последние годы вакцинных препаратах с учетом их антигенных и иммуногенных свойств. Для осуществления такого анализа необходимо иметь сведения о сериях применяемых вакцин, их антигенной нагрузке, а также фирмах-производителях препаратов. В Украине зарегистрировано 238 иммунобиологических препаратов, из них вакцин и анатоксинов — 63 [2, 8]. Из вакцин, включенных в календарь профилактических прививок, в нашей стране производятся лишь вакцины дифтерийной группы на предприятии «Биолек» (г. Харьков). Все остальные иммунобиологические препараты, используемые для активной иммунизации, произведены зарубежными фирмами, а следовательно, разработаны и апробированы в неодинаковых условиях, что может оказать влияние на свойства вакцинных штаммов. Поэтому следует проводить сравнительное исследование свойств таких вакцинных штаммов микроорганизмов, а результаты доводить до сведения работников практического здравоохранения.

Важным аспектом, на который следует обратить внимание при организации иммунологического мониторинга, является изучение генетических детерминант иммунного статуса населения Украины в целом или ее отдельных регионов. Как известно, иммунный ответ на вакцинацию во многом генетически детерминирован. Существуют исследования, показывающие наличие различных типов иммунного ответа на внедрение в организм антигенов [9, 10]. В связи с этим преобладающие в популяции те или иные гены могут сказаться на иммунологической структуре населения.

На организменном уровне изучается напряженность индивидуального иммунитета с последующим включением незащищенных лиц в группы риска. Также оценивается количество прививочных реакций и осложнений, возникающих при вакцинации населения. Выясняются причины их появления у того или иного индивида с последующим расследованием выраженных прививочных реакций и тяжелых осложнений и заполнением соответствующей документации. Особое внимание должно уделяться ослабленным детям и детям с патологией.

На экосистемном уровне иммунологический мониторинг предусматривает анализ состояния популяционного и коллективного иммунитета. В первую очередь сведения об иммунологической структуре населения поступают из медицинской документации, в которой фиксируются данные о проведенных прививках (карта профилактических прививок, ф. 112, медицинская карта развития ребенка, ф. 64, и т. п.). Следует правильно и своевременно осуществлять специфическую иммунизацию, соблюдать схемы вакцинации и их соответствие действующему календарю профилактических прививок.

Основываясь на данных о прививочных реакциях и осложнениях, полученных на организменном уровне, определяется процент общих и местных реакций с последующей их градацией на сильные, средние и слабые, проводится учет постпрививочных осложнений. И хотя применяемые в настоящее время вакцинные препараты безопасны и мало реактогенны, тем не менее работа по отслеживанию и регистрации прививочных реакций и осложнений должна проводиться неукоснительно [11].

Анализ данных, базирующихся на информации, полученной из медицинской документации, — наиболее доступная форма оценки состояния популяционного и коллективного иммунитета, однако можно признать ограниченность этих сведений для эффективности управленческого решения. В ряде случаев по разным причинам привитой может оставаться не защищенным от инфекции. Вследствие этого наряду с изучением медицинской документации необходимо проводить исследование напряженности специфического иммунитета в сыворотках крови населения лабораторными методами. Также при изучении иммуноструктуры для более точной оценки состояния коллективного иммунитета и своевременного выявления групп риска целесообразно определять удельный вес лиц с низким уровнем специфических антител, с минимальными защитными титрами антител, со средним и высоким уровнем специфической защиты.

На социально-экономическом уровне необходимо учитывать данные, полученные на клеточно-генетическом, организменном и экосистемном



уровнях. Выявляемая гетерогенность населения по индивидуальным особенностям иммунологической реактивности, наличие постпрививочных реакций и осложнений у отдельных индивидов обуславливают необходимость учета этого феномена при организации иммунопрофилактики. Очевидно, что наряду с типовым календарем профилактических прививок целесообразна разработка щадящих схем и методик вакцинации для иммунизации лиц с нарушениями здоровья и измененной реактивностью, а также методов и схем иммунологической коррекции незащищенных от инфекции лиц из различных групп риска [12]. В действующем в Украине календаре профилактических прививок предлагается схема вакцинации ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом детей, которая отличается от стандартной схемы вакцинопрофилактики здоровых детей. Однако, очевидно, что и другие дети с патологией должны быть привиты с учетом состояния их здоровья. Также оправдано существование региональных календарей профилактических прививок, учитывающих климатические, экологические, популяционные и другие особенности конкретной территории.

На социально-экономическом уровне оцениваются также оснащенность и возможности иммунологических лабораторий для изучения иммуноструктуры населения.

В целом же системный подход к проведению иммунологического мониторинга позволяет всесторонне изучить тенденции, которые проявляются в течение определенного времени на конкретной территории и могут существенно повлиять на развитие эпидемического процесса. Кроме того, полученная в ходе иммунологического мониторинга полезная информация позволяет сделать заключение о контингентах повышенного риска заболеваемости и определить приоритетность мероприятий по контролю за инфекциями, а также дать количественную и качественную оценку эффективности проводимых запланированных и корректирующих профилактических и противоэпидемических мероприятий.

### Список литературы

1. Покровский В.И., Семенов Б.Ф. Вакцинопрофилактика. Итоги XX века и перспективы следующего столетия. Журн. микробиол. 1999; 5: 6–8.
2. Стан захворюваності населення України на інфекційні хвороби, які керуються засобами імунопрофілактики, та забезпечення населення імунобіологічними препаратами (офіційна інформація на засіданні колегії МЗ України). Вакцини 1999; 2: 1–2.
3. Бобильова О.О., Бережнов С.П., Мухарська Л.М. та ін. Досягнення та перспективи охорони здоров'я в галузі імунопрофілактики населення України. Сучасні інфекції 2001; 2: 4–9.
4. Беляков В.Д., Яфаев Р.Х. Эпидемиология: Учебник. М.: Медицина, 1989. 416 с.
5. Черкасский Б.Л. Системный подход в эпидемиологии. М.: Медицина, 1988. 288 с.
6. Expandet Programme on Immunization. WHO Weekly Enid.Rec., 1991: 5–6.
7. Программа научно-исследовательской работы Всесоюзного центра и сети опорных пунктов по слежению за состоянием коллективного иммунитета населения страны к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики. М., 1987. 64 с.
8. Мороз Е. Иммунобиологические препараты в Украине. Провизор 2001; 2: 3–5.
9. Петров Р.В. Иммунология. М.: Медицина, 1987. 368 с.
10. Железникова Г.Ф. Оценка иммунного статуса при острых инфекционных заболеваниях: новый методологический подход. Клин. лаб. диагн. 1999; 1: 18–21.
11. Эпиднадзор за побочными реакциями после иммунизации. Методические рекомендации для руководителей программ иммунизации. WHO / EPI / TRAM 793-2. 1993. 57 с.
12. Чумаченко Т.А. Иммунопрофилактика дифтерии в период эпидемического распространения инфекции. Эксперим. і клін. мед. 2001; 2: 21–24.

Структурирование процесса иммунологического мониторинга с последующей оценкой качества выполнения каждого раздела проводимой работы дает возможность выявить те разделы, которым необходимо уделить больше внимания, избежать недооценки важных разделов, определить участки, на которых должны быть внедрены новые технологии. На наш взгляд, в современных условиях весьма значимо внедрение информационных технологий для учета и анализа проведения иммунопрофилактики и контроля ее эффективности. Кроме того, такие новейшие технологии, как искусственный интеллект и экспертные системы, способны не только во многом облегчить работу врача-эпидемиолога, сократив время, затрачиваемое на аналитическую деятельность, но и значительно повлиять на эпидемиолого-диагностический процесс, обеспечив его дополнительной информацией, и таким образом повысить эффективность качества работы.

### Выводы

1. Эффективность эпидемиологического надзора за инфекциями, контролируруемыми средствами иммунопрофилактики, может быть повышена при системном подходе к организации иммунологического мониторинга.

2. Для повышения достоверности прогнозирования инфекционной заболеваемости, базирующегося на результатах иммунологического мониторинга, необходима коррекция организации планового и экстренного контроля за инфекциями, контролируемыми средствами специфической профилактики.

3. Системный подход к организации иммунологического мониторинга при инфекциях, контролируемых средствами иммунопрофилактики, позволяет повысить осведомленность санитарно-эпидемиологической службы о состоянии коллективного иммунитета, состоянии иммунизации населения и принимать своевременные управленческие решения, направленные на профилактику инфекционных заболеваний.

### СИСТЕМНИЙ ПІДХІД ДО ОРГАНІЗАЦІЇ ІМУНОЛОГІЧНОГО МОНІТОРИНГУ ЗА ІНФЕКЦІЯМИ, ЯКІ КОНТРОЛЮЮТЬСЯ ЗАСОБАМИ ІМУНОПРОФІЛАКТИКИ

Т.О. Чумаченко

Викладені теоретичні узагальнення сучасних поглядів з позицій системології і теорії управління на організацію й проведення імунологічного моніторингу в системі епідеміологічного нагляду за інфекціями, які контролюються засобами імунопрофілактики. Показані перспективи і шляхи вдосконалення епідеміологічного нагляду за інфекціями, що контролюються засобами імунопрофілактики.

**Ключові слова:** імунологічний моніторинг; системний підхід; інфекції, які контролюються імунопрофілактикою; епідеміологічний нагляд.

### SYSTEM APPROACH TO ORGANIZATION OF IMMUNOLOGICAL MONITORING ATTACHED TO INFECTIONS, WHICH CONTROLLED BY IMMUNOPROPHYLAXIS

T.A. Chumachenko

The article is new up-to-date review of theoretical looks on organization and realization of immunological monitoring in system of epidemiological surveillance attached to infections, which controlled by immunoprophylaxis, based on systemic approach and cybernetic. The perspectives and ways of improve upon quality of epidemiological surveillance are shown.

**Key words:** immunological monitoring; system approach; infections, controlled by immunoprophylaxis; epidemiological surveillance.

## РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ РЕАКТОГЕННОСТІ ВАКЦИНИ «PRIORIX»

У м. ХАРКОВІ

І.П. Колеснікова

Харківський державний медичний університет

Досліджено 500 дітей віком 12–24 міс, щеплених вакциною «Priorix» виробництва фірми «Smith-Kline Beecham Biologicals» (Бельгія). Спостереження за щепленими протягом 42 днів показали, що післявакцинальні реакції відмічались у 6,8 % дітей. Місцеві реакції у вигляді гіперемії, незначної болючості та тургестенції виявлено у 1,6 % дітей. Загальні реакції у вигляді гіпертермії, катаральних явищ, шкірних висипань і лімфаденопатії відмічені у 29 дітей (5,8 %). Післявакцинальних ускладнень зареєстровано не було.

**Ключові слова:** комбінована вакцина, кір, епідемічний паротит, краснуха, реактогенність.

В останні роки відповідно до рекомендацій ВООЗ почали розробляти та застосовувати комбіновані вакцини. Вони, безумовно, є пріоритетними. Світовий ринок комбінованих вакцин постійно розширюється і до 2002 р. досягне 40–50 % від загальної суми продажу вакцин [1]. Комбіновані вакцини економічно ефективні завдяки зменшенню числа ін'єкцій, обсягу медичних послуг та ін'єкційного обладнання, транспортування, канцелярської роботи та ін. Крім того, населенню вони здаються більш привабливими через зменшення числа візитів на щеплення та зниження кількості ін'єкцій. Однак більшість комбінованих вакцин є новими для України препаратами і застосовуються в країні вперше, тому дослідження їх безпечності є актуальною проблемою для вітчизняної профілактичної медицини.

Одним з таких препаратів є вакцина «Priorix» виробництва фірми «SmithKline Beecham Biologicals» (Бельгія) для профілактики кору, епідемічного паротиту та краснухи. Вакцину виготовлено з живих ослаблених вірусів — вірусу кору зі штаму Schwarz, вірусу епідемічного паротиту зі штаму RIT 4385, вірусу краснухи зі штаму Wistar RA 27/3.

Під час проведення клінічних випробувань фірмою-виготовлювачем у різних країнах було щеплено 5405 дітей другого року життя. Згідно з отриманими фірмою даними місцеві реакції у вигляді болючості в місці введення вакцини склали 3,1 %, почервоніння відмічалось у 7,2 %, тургестенція — у 2,6 %. Загальні реакції у вигляді шкірних висипань зареєстровані у 7,1 % щеплених, пи-

тома вага осіб, у котрих підвищилася температура тіла, дорівнювала 6,4 %, лімфаденопатія мала місце у 0,7 % вакцинованих дітей.

Враховуючи той факт, що вакцина «Priorix» у нас ще не застосовувалась і до її складу увійшов новий штам вірусу епідемічного паротиту RIT 4385, похідний від Jeril Linn, було визнано доцільним дослідити реактогенні властивості цієї вакцини.

**Матеріал і методи.** Вивчення реактогенності вакцини «Priorix» проводили у 500 щеплених цим препаратом дітей віком 12–15 місяців. На кожну дитину, котра знаходилася під спостереженням, заповнювали спеціально розроблену анкету, до якої заносили паспортні дані дитини, відомості про перенесені захворювання на кір, епідемічний паротит і краснуху, можливі контакти з хворими на ці інфекції протягом 5 днів до вакцинації, наявність алергічних реакцій при попередніх щепленнях або медикаментозному лікуванні, а також про лікування імуноглобулінами за останні три місяці або парентеральне введення інших вакцин за 30 днів до проведення імунізації «Priorix».

Спостереження здійснювали за дітьми з негативними результатами анкетування за вищезазначеними критеріями. Безпосередньо перед щепленням «Priorix» кожна дитина була оглянута лікарем з обов'язковим вимірюванням температури тіла. Результати клінічного обстеження також заносили до анкети.

Усі вакциновані діти спостерігалися у відповідності зі щоденником нагляду, до якого заносили